

La leptina: ruolo regolatorio nel metabolismo osseo e nella flogosi

Leptin: regulatory role in bone metabolism and in flogosis

G. De Marchi, G. Ferraccioli

Cattedra e Clinica di Reumatologia, Policlinico Universitario a Gestione Diretta, Università degli Studi di Udine

SUMMARY

Leptin is a peptidic molecule synthesized almost exclusively by adipocytes, that regulates appetite and energy expenditure at the hypothalamic level. In the last few years, further actions have been attributed to this molecule, as modulating the immune response and affecting the bone metabolism.

We have reviewed if leptin contributes to the metabolic changes leading to cachexia and to the regulation of flogosis, paying attention to the pathogenetic mechanisms of chronic arthritis.

Besides, considering the relationship between body mass index (BMI) e bone mineral density (BMD) and the protective role of the obesity towards osteoporosis, we have analysed the role of leptin on the bone metabolism

Reumatismo, 2002; 54(3):217-225

OSTEOPOROSI E OBESITÀ

È noto, ormai da tempo, il rapporto esistente tra densità minerale ossea e obesità, tanto nel sesso femminile, in fase sia pre che post-menopausale, quanto nel sesso maschile, e il possibile ruolo protettivo svolto da un aumentato indice di massa corporea (BMI) nei confronti dell'osteoporosi (1-3). Nel 1993 Tremollieres et al. dimostravano una significativa riduzione di perdita ossea a livello vertebrale associata ad un decremento degli indici di turnover osseo in un gruppo di donne in sovrappeso (BMI > 0 = 25) rispetto al gruppo di controllo, dati confermati dopo aggiustamento per età e intervallo di tempo dalla menopausa (4).

Tale relazione è stata parzialmente spiegata mediante un meccanismo ormono-mediato (aumento della aromatizzazione periferica degli androgeni surrenali circolanti a livello del tessuto adiposo) o un meccanismo meccanico (effetto osteogenico sui siti scheletrici portanti peso). Tuttavia entrambi appaio-

no insoddisfacenti in quanto la correlazione tra densità minerale ossea (BMD) e massa grassa è stata osservata anche in siti non sottoposti a carico ed appare significativa anche dopo aggiustamento per i livelli sierici di estrogeno, suggerendo una parziale indipendenza dagli ormoni sessuali (5, 6).

La comprensione del/i meccanismo/i alla base di tale relazione rimane tuttora parziale ma un notevole passo avanti è stato fatto grazie alla scoperta della leptina, ormone peptidico non glicosilato secreto quasi esclusivamente dal tessuto adiposo bianco, che risulta incrementato nei soggetti obesi e direttamente e fortemente correlato alla massa grassa.

LA LEPTINA

La scoperta, nel 1994, del gene *ob* e successivamente del suo prodotto genico, la leptina (dal greco *leptos*, che significa magro), ha permesso di gettare luce sul meccanismo omeostatico di regolazione del peso corporeo, già postulato da Coleman e Hummel nella loro teoria adipostatica (7). Al pari di molti altri parametri biologici, il peso di ogni essere vivente viene mantenuto per lunghissimi periodi di tempo entro limiti ben definiti, con un minimo range di oscillazione. Esso non rappresenta

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Ginevra De Marchi,
Cattedra e Clinica di Reumatologia, Policlinico Universitario,
P.zzale S. Maria della Misericordia 1, 33100 Udine
E-mail genevre@tin.it

un'entità omogenea, essendo determinato da tessuti diversi composti, in proporzione variabile, da proteine, glucidi, grassi, minerali ed acqua; dal momento che le scorte energetiche rappresentate dalle proteine e dai glucidi variano in maniera quantitativamente irrilevante nel tempo, la regolazione del peso corporeo è rappresentata in ultima analisi dalle variazioni della massa adiposa. Secondo la teoria adipostatica, l'energia immagazzinata verrebbe avvertita da un sistema cibernetico, in grado di tradurre tale informazione in risposte adeguate al mantenimento del peso e della composizione corporea. La leptina rappresenta il segnale di natura ormonale sullo stato delle riserve lipidiche dell'organismo. Topi mutanti per il gene della leptina (topi *ob/ob*) o resistenti all'azione della leptina per deficienza recettoriale (topi *db/db*) sviluppano una sindrome caratterizzata da obesità e diabete mellito insulino-indipendente (7).

Nell'uomo tale gene viene espresso principalmente dal tessuto adiposo bianco e, in misura meno rilevante, dall'epitelio gastrico e dalla placenta. Le concentrazioni plasmatiche di leptina aumentano in maniera esponenziale con l'aumento del tessuto adiposo e sono più alti nelle donne rispetto agli uomini, a parità di BMI, percentuale di grasso corporeo ed età. È stata infatti dimostrata la capacità degli estrogeni, *in vivo*, di aumentare la produzione di leptina, a differenza del testosterone, il quale ne inibisce l'espressione genica e la secrezione da parte del tessuto adiposo. I livelli di leptina diminuiscono in risposta a riduzioni dell'introito calorico (in maniera non proporzionale alla diminu-

zione di massa grassa), all'esercizio fisico e a tutti gli stati iperadrenergici; viceversa gli ormoni glucocorticoidi ne stimolano la secrezione, contrastandone però l'effetto anoressizzante a livello centrale. Infine, la secrezione di leptina è indotta da TNF- α e IL-1, suggerendo un suo possibile ruolo nell'induzione dello stato di cachessia che si accompagna ad aumentati livelli di citochine (stati infiammatori cronici, stadi avanzati di neoplasie maligne, sindrome da immunodeficienza acquisita...). La leptina agisce legandosi a recettori specifici, presenti sia a livello centrale sia, come studi recenti hanno dimostrato, a livello periferico. Attraversata la barriera ematoencefalica, la leptina agisce sui nuclei ipotalamici regolando l'introito calorico, la spesa energetica, la crescita e la maturazione sessuale (8, 9). Accanto a queste azioni, studi condotti *in vitro* e *in vivo* imputano alla leptina ruoli aggiuntivi, quali quello di fattore angiogenetico (10), fattore emo-linfopoietico (11), modulatore della risposta immune che si oppone alla immunosoppressione da privazione (12, 13), ed infine modulatore del metabolismo osseo (14-18) (Fig. 1).

INTERVENTO DELLA LEPTINA NELLA CACHESSIA DA STATO INFIAMMATORIO CRONICO E NEI MECCANISMI DI FLOGOSI

La cachessia è uno stato patologico ipercatabolico, nel quale viene incrementata la conversione in energia delle risorse glicidiche, proteiche e lipidi-

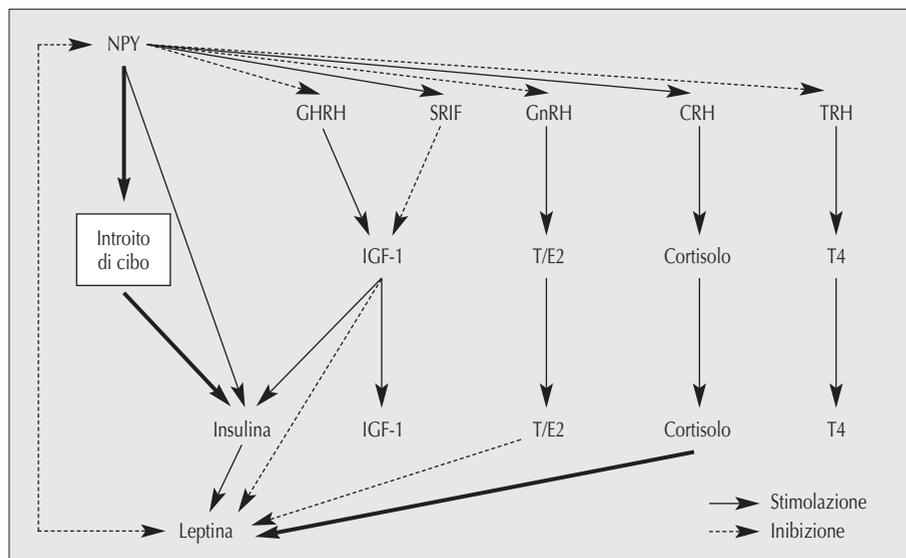


Figura 1 - Azione della leptina sui vari assi endocrini: integrazione endocrino-metabolica. ACTH: ormone adrenocorticotropo; CRH: ormone di rilascio della corticotropina; E2: estrogeno; FSH: ormone follicolo-stimolante; GH: ormone della crescita; GnRH: fattore di rilascio delle gonadotropine; IGF: insuline-like growth factor; LH: ormone luteotropo; NPY: neuropeptide Y; SRIF: fattore di rilascio della somatostatina; T: testosterone; TRH: ormone tirootropo.

che dell'organismo, con conseguente marcata riduzione sia della massa grassa che della massa magra. Contrariamente a quanto accade nel soggetto sano, la perdita di peso nel soggetto cachettico non si accompagna alla sensazione di fame ma, al contrario, è spesso associata ad anoressia e ad inadeguato apporto nutrizionale, che favoriscono a loro volta lo stato catabolico e contribuiscono all'aumento di morbidità e mortalità. Le condizioni patologiche che possono condurre ad uno stato di cachessia sono rappresentate dagli stati infiammatori cronici, quali quelli sostenuti da malattie flogistiche autoimmuni, e dagli stadi terminali delle malattie neoplastiche. In entrambe le condizioni è stata riscontrata una aumentata sintesi di citochine pro-infiammatorie, tra le quali TNF- α , IL-6 e citochine IL-6-like, in grado di indurre cachessia mediante l'inibizione della biosintesi lipidica e il catabolismo delle proteine muscolari (19).

Leptina e cachessia

La leptina riveste un ruolo critico nel controllo del peso corporeo mediante la regolazione, a livello ipotalamico, dell'introito calorico e della spesa energetica.

Dal momento che la secrezione di leptina è indotta da numerose citochine proinfiammatorie, tra cui principalmente TNF- α , è stato ipotizzato un ruolo di tale molecola nell'indurre lo stato di cachessia proprio degli stati infiammatori cronici. A sostegno di questa ipotesi vi è la stretta correlazione, strutturale e funzionale, della leptina con IL-6 e del recettore della leptina (Ob-R) con la famiglia dei recettori citochinici di classe I (il cui prototipo è il recettore di IL-6) (20). Numerosi studi condotti negli ultimi anni non sono riusciti, tuttavia, a dimostrare un chiaro coinvolgimento della molecola nella fisiopatologia dello stato cachettico.

Se è vero, infatti, che un'aumentata secrezione di leptina, indotta da citochine pro-infiammatorie, è parte integrante della risposta di fase acuta, è stato osservato altresì come leptina svolga un ruolo protettivo nei confronti di alcune azioni potenzialmente nocive del TNF- α , il quale metterebbe in atto quindi un'autoregolazione attraverso un meccanismo a feedback negativo (20; vedi oltre nel testo). Questa ipotesi potrebbe, almeno in parte, spiegare la mancata osservazione di livelli incrementati di leptina in condizioni di cachessia citochino-indotta, se non addirittura la correlazione inversa, osservata da alcuni autori, tra i livelli sierici di citochine proinfiammatorie e di leptina in pazienti in stadi neoplastici avanzati e la peggior sopravvi-

venza, tra questi, dei soggetti con livelli estremamente bassi di leptina circolante (22, 23).

Leptina e protezione d'organo durante la flogosi

Numerosi studi hanno permesso di confermare che la leptina modula il sistema immunitario, agendo su recettori periferici (Ob-Rb, isoforma lunga) presenti sulla superficie di cellule monocito-macrofagiche, polimorfonucleate e linfociti T, sia CD4+ che CD8+ (24, 25).

In vitro, leptina esercita un effetto proliferativo e anti-apoptotico su diverse cellule (linfociti T, cellule leucemiche, progenitori ematopoietici), potenzia l'attività fagocitica delle cellule monocito-macrofagiche e regola la secrezione di citochine, favorendo la produzione di IL-2, TNF- α e IFN- γ . Complessivamente, leptina appare necessaria per l'induzione e il mantenimento di una risposta immune Th1, evidenza che sottolinea il legame tra lo stato nutrizionale e l'immunità cellulo-mediata, ossia la stretta relazione esistente tra il sistema endocrino e il sistema immune.

Sia i topi *ob/ob* che i topi *db/db* mostrano una deficitaria risposta immune cellulo-mediata ed uno shift verso la produzione di citochine Th2 (IL-4, IL-10 etc.) (12); inoltre, essi presentano marcata atrofia degli organi linfoidi secondari e del timo, con una incrementata apoptosi dei timociti. È stato dimostrato come anche i topi wild-type, in condizioni di digiuno acuto, vadano incontro ad atrofia linfoide e ad una inadeguata reazione di ipersensibilità ritardata agli antigeni (DTH) e come la supplementazione di leptina contrasti gli effetti immunosoppressori indotti dal digiuno (13).

I risultati ottenuti finora in studi in vivo su topi *ob/ob* e *db/db* dimostrano come leptina possieda sia effetti pro-infiammatori che anti-infiammatori.

Da un lato, topi privi del segnale leptinico sono protetti dall'epatossicità cellulo-mediata indotta dall'iniezione di Concanavalina A, attivatore polyclonale aspecifico dei linfociti T (26); ciò concorda col fenotipo dei topi *ob/ob*, incapaci di montare un'adeguata risposta cellulo-mediata e paradossalmente protetti nei confronti del danno d'organo immuno-mediato. Il ruolo pro-infiammatorio della leptina è strettamente connesso alla sua funzione di fattore immuno-inducente Th1, in parte sovrapponibile a quello del TNF (27-29). Recentemente è stata inoltre riscontrata l'espressione dell'mRNA di Ob-R anche all'interno di linfociti B, suggerendo che la leptina possa intervenire direttamente anche nel controllo dell'immunità umorale (30).

In corso di artrite settica da *S. aureus* indotta in topi non leptino-deficienti, la produzione di leptina appare down-regolata; la somministrazione di leptina esogena in corso di infezione riduce la severità dell'artrite e lo stato infiammatorio, con una diminuzione già in prima giornata dei livelli circolanti di IL-6, mentre non risulta influenzare né la carica batterica, né il peso corporeo, né i livelli circolanti di TNF- α , IL-1- β e IFN- γ (37). Nonostante il potenziale effetto anti-batterico della leptina (in grado di potenziare l'attività fagocitica dei macrofagi e di montare una risposta Th1 adeguata), gli autori non hanno riscontrato alcuna variazione nella capacità di clearance degli stafilococchi. Ciò induce ad attribuire l'effetto anti-artritico della leptina non tanto al miglioramento delle difese immunitarie, quanto piuttosto a meccanismi di down-regolazione della flogosi TNF-indotta, tra i quali si considerano sia effetti diretti (ad esempio l'aumento dell'antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-Ra) e l'inibizione della sintesi macrofagica di IL-6 (38)), sia effetti centrali, come sopra descritto. IL-6 appare d'altra parte iperprodotta all'interno delle articolazioni in pazienti con artrite reumatoide, suggerendo importanti ripercussioni legate ad una sua inattivazione (39).

Uno studio in apparente contraddizione è quello condotto da Busso et al. (30), dal quale emerge una minor severità dell'artrite Ag-indotta in topi *ob/ob* e *db/db* rispetto ai controlli. Il possibile bias è legato al fatto che tale modello sperimentale richiede una iniziale immunizzazione con l'antigene, che in condizioni di deficienza leptinica (alterata immunità cellulare e umorale) potrebbe limitare l'espressione dell'artrite e mascherare quindi gli effetti anti-infiammatori e di protezione d'organo esercitati dalla leptina in un background genetico normale. Sono auspicabili studi in cui non sia richiesta una immunizzazione attiva, per poter valutare il reale ruolo che la leptina svolge nel controllo dell'artrite.

LEPTINA E METABOLISMO OSSEO

Studi in vitro

Recettori leptinici sono stati trovati sia a livello ipotalamico che su cellule non neuronali, compresi elementi precursori dell'emopoiesi e adipociti (40). A livello del tessuto adiposo la leptina è in grado di sopprimere specifici processi biochimici favorenti l'accumulo di lipidi e la differenziazione adipocitica. Partendo da tale presupposto

e considerando l'origine comune di osteoblasti e adipociti da un precursore comune nel midollo osseo (41), Thomas et al (16) hanno ipotizzato un intervento della molecola nel processo di differenziazione osteoblastica. Per verificare la loro ipotesi, gli autori hanno analizzato l'effetto in vitro della leptina umana ricombinante su una linea cellulare di stroma midollare immortalizzata (hMS2-12), in grado di differenziarsi sia in senso osteoblastico che adipocitico. Leptina non condiziona la proliferazione cellulare né il commitment, ma induce la differenziazione in senso osteoblastico, incrementando l'espressione di fosfatasi alcalina, osteocalcina e procollagene di tipo I, markers di maturazione osteoblastica, accanto ad un aumento della mineralizzazione di matrice. Il meccanismo è sconosciuto, ma pare legato all'attivazione della cascata delle STAT-kinasi. Viceversa, la leptina risulta inibire la differenziazione in senso adipocitico, riducendo l'espressione di adiposina e leptina e l'accumulo di goccioline lipidiche intracitoplasmatiche.

Leptina sarebbe quindi dotata di un meccanismo d'azione autocrino/paracrino, oltre che endocrino (evidenza confermata dalla espressione e secrezione di tale molecola in colture primarie umane di adipociti e osteoblasti (42, 43)), promuovendo la maturazione e differenziazione in senso osteoblastico delle cellule stromali del midollo osseo.

Studi in vivo

A differenza degli studi effettuati in vitro, il ruolo della leptina come modulatore del metabolismo osseo che emerge da esperienze in vivo appare controverso.

Il recente lavoro di Ducy et al., in cui si è osservato che topi obesi deficienti per il gene della leptina (*ob/ob*) o per il suo recettore (*db/db*) presentano sorprendentemente una massa minerale ossea più elevata rispetto ai ceppi wild-type nonostante lo stato ipogonadico e ipercortisolemico, ha fatto ipotizzare agli autori un ruolo inibente della leptina nei confronti della formazione ossea (17). Analisi istomorfometriche condotte dagli stessi, prima e dopo correzione dello stato ipogonadico, hanno escluso un'azione di tipo autocrino-paracrino della leptina favorente il processo differenziativo degli osteoblasti (azione tuttavia sostenuta da altri autori con numerosi dati in vitro e in vivo) e ha fatto supporre l'esistenza di un controllo centrale, neuroendocrino, attraverso il quale leptina, mediante un relay ipotalamico, inibirebbe la formazione ossea (Fig. 3). Ciò è avvalorato dalla dimo-

strazione che l'infusione intracerebroventricolare di leptina determina una sensibile perdita di massa ossea, sia in topi *ob/ob* che in topi wild-type, pur non condizionando variazioni nei livelli sierici della molecola ormonale (17). Secondo le osservazioni di Ducy et al., sarebbe dunque la condizione di leptino-resistenza, presente nei pazienti obesi (44), a garantire una protezione dalla perdita ossea. Di segno opposto appaiono gli studi di Steppan (18), Burguera (5) ed altri.

Steppan ha dimostrato che la somministrazione parenterale della molecola in topi *ob/ob* induce un incremento significativo della lunghezza femorale, dell'area ossea totale e della massa ossea totale.

Burguera ha utilizzato come modello animale il ratto ovariectomizzato, trattato con terapia estrogenica sostitutiva, leptina (iniezioni sottocutanee) o una combinazione dei due. Il trattamento con sola leptina si è dimostrato in grado di ridurre la perdita di osso trabecolare, di preservare l'architettura trabecolare e di prevenire l'aumento di turnover osseo conseguente allo stato ipoestrogenico. Gli stessi autori hanno inoltre dimostrato come in vitro, su colture di cellule stromali midollari, leptina inibisce l'espressione di RANK-legand (RANKL), molecola appartenente alla superfamiglia dei ligandi TNF essenziale per la differenziazione e attivazione degli osteoclasti, inducendo viceversa quella di OPG, molecola recettoriale in grado di neutralizzare l'azione di RANKL. Lo sbilanciamento del rapporto OPG/RANKL a favore del primo fattore, con conseguente inibizione della fase riassorbitiva, potrebbe quindi rappresentare uno dei meccanismi ultimi attraverso i quali leptina condiziona il metabolismo osseo. A sostegno di questa ipotesi va citato il recentissimo lavoro di Holloway, dove viene dimostrato l'effetto inibitorio della leptina sulla generazione di cellule osteoclastiche in colture cellulari umane e murine, effetto mediato dal sistema RANKL/RANK/OPG (45).

Prove indirette dell'intervento della leptina sul metabolismo osseo nella popolazione umana

Numerose prove indirette nella popolazione umana suggeriscono l'intervento della leptina nel controllo del metabolismo osseo, in diverse epoche della vita.

Ouegh è riuscito a dimostrare che in una popolazione fetale i livelli di leptina sono inversamente correlati con i livelli di telopeptide di collagene tipo I C-terminale (CTX), uno dei più accurati markers del riassorbimento osseo, mentre vi è correlazione positiva tra leptina ed età gestazionale

(15). Leptina, in questa fase prodotta principalmente dalla placenta, giocherebbe quindi un ruolo di primo piano nel metabolismo osseo fetale, condizionando la crescita e lo sviluppo fetali.

La terapia sostitutiva con leptina ricombinante in una bambina con deficienza congenita della molecola ormonale ha determinato riduzione sia di massa grassa che di massa magra, con parallelo incremento della massa minerale ossea, prova indiretta che massa grassa e tessuto osseo sono entrambi sotto il controllo di questa molecola e che la supplementazione parenterale di leptina induce la neoformazione ossea (46).

Le donne affette da anoressia nervosa, caratterizzate da un profilo ormonale in gran parte sovrapponibile a quello del topo *ob/ob*, vanno incontro ad una osteoporosi più severa rispetto a quella che compare in donne affette da amenorrea ipotalamica, condizione di ipoestrogenismo senza ipoleptinismo. Accanto a noti fattori di rischio, quali la malnutrizione, lo scarso apporto di calcio e vitamina D e l'ipercortisolismo, il peso corporeo risulta un predittore di BMD almeno parzialmente indipendente dallo stato estroprogestinico.

In una popolazione di donne non obese, sia in pre che in post-menopausa, vi è un'ampia correlazione fra concentrazione sierica di leptina e BMC, che permane anche dopo aggiustamento per età, peso corporeo, massa grassa e superficie ossea corporea

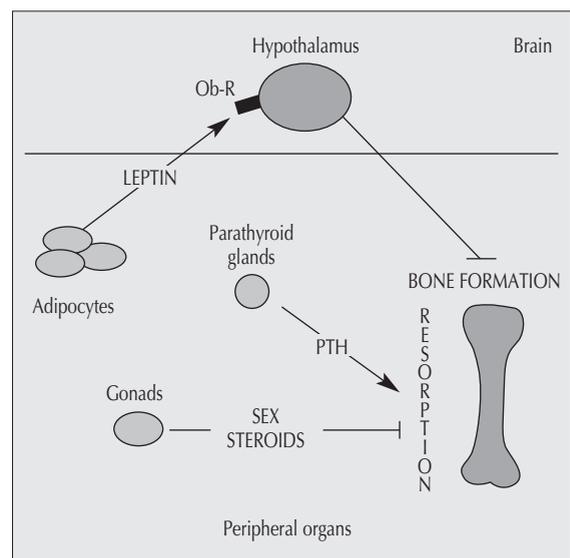


Figura 3 - Controllo ormonale del rimodellamento osseo. Leptina regola la formazione ossea attraverso un circuito centrale. (Tratto da Ducy P, Schinke T, Karsenty G. *The osteoblast: a sophisticated fibroblast under the central surveillance. Science (2000) 289: 1501.*)

(48, 49); alcuni autori hanno ottenuto addirittura una correlazione significativa fra livelli plasmatici di leptina e presenza di fratture vertebrali da fragilità ossea (49).

La relazione, assodata ormai da numerosi studi, tra massa grassa, leptina e BMD appare consistente nella popolazione femminile, ma gli stessi dati non sono stati confermati tra gli uomini, suggerendo la possibile esistenza di un dimorfismo sessuale (50). Accanto a prove a favore del ruolo protettivo della leptina sul metabolismo osseo, esistono tuttavia diversi studi che non confermano tale relazione. Oltre alla variabilità intrinseca di ogni studio, va considerato il possibile bias legato all'arruolamento di donne obese, nelle quali la relazione tra leptina e massa grassa potrebbe non risultare di tipo esponenziale (come è stata osservata invece in donne in normopeso).

CONCLUSIONI

Il metabolismo osseo appare condizionato da molteplici fattori, uno dei quali è certamente rappresentato dallo stato nutrizionale di un soggetto. L'azione della leptina appare rivolta sia verso la componente osteoblastica che verso quella osteoclastica, ma le modalità di interazione non sono state ancora del tutto chiarite, e le evidenze al riguardo risultano in parte controverse (azione diretta recettore-mediata versus azione indiretta; meccanismo autocrino-paracrino versus loop regolatorio centrale).

Studi in vitro sono fortemente suggestivi di un'azione della molecola in una fase precoce di maturazione osteoblastica, favorente la differen-

ziamento verso tale linea cellulare e di conseguenza la neoformazione ossea. Di segno opposto appaiono alcuni studi condotti in vivo, i quali escludono un'azione diretta della molecola nei confronti degli osteoblasti differenziati e dimostrano un meccanismo indiretto inibitorio. Infine, recenti studi hanno evidenziato un effetto diretto inibitorio della leptina nei confronti della linea cellulare osteoclastica.

Una possibile spiegazione dei contrastanti risultati ottenuti da autori diversi potrebbe essere trovata in una azione differenziale della leptina su cellule in via di maturazione e su cellule già differenziate. Nelle fasi precoci di maturazione, infatti, ed in particolare durante il processo di ossificazione, che comincia in epoca fetale e prosegue fino al termine del periodo puberale, la leptina potrebbe svolgere principalmente un'azione locale, favorente la differenziazione in senso osteoblastico e la formazione di tessuto osseo di nuova generazione. In età adulta, quando prevale il fenomeno del rimodellamento osseo, la leptina potrebbe perdere la sua originale funzione, forse per perdita dell'espressione dei relativi recettori a livello osteoblastico; a questo punto prevarrebbe l'azione indiretta della molecola, che attraverso il legame su recettori ipotalamici indurrebbe una risposta inibitoria nei confronti della neoformazione (51).

Conclusioni dissonanti vanno probabilmente fatte risalire anche all'utilizzo di diverse vie di somministrazione della leptina (intraventricolare versus parenterale), che sottendono un ruolo contrapposto della molecola, negativo centrale e positivo periferico, sul turnover osseo o, in alternativa, ad una diversa risposta della cellula osteoblastica alla leptina a seconda del grado di differenziazione.

RIASSUNTO

La leptina è una molecola peptidica prodotta principalmente dal tessuto adiposo bianco, che informa sullo stato delle riserve lipidiche dell'organismo e contribuisce a regolare il peso corporeo. Negli ultimi anni sono stati attribuiti a tale molecola numerosi altri ruoli, tra cui quello di modulatore della risposta immune e di fattore influenzante il metabolismo osseo.

Abbiamo indagato il presunto ruolo della leptina nell'induzione dello stato di cachessia e nella regolazione della flogosi, concentrandoci sul meccanismo patogenetico dell'artrite cronica.

Inoltre, considerando il rapporto esistente fra indice di massa corporea e densità minerale ossea, abbiamo analizzato il ruolo svolto dalla leptina nel metabolismo osseo.

Parole chiave - Leptina, metabolismo osseo, osteoporosi, flogosi, cachessia.

Key words - *Leptin, bone metabolism, osteoporosis, flogosis, cachexia.*

BIBLIOGRAFIA

1. Melton III LJ, Kan SH, Frey MA, Wanher HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1000-11.
2. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Wellman H, Johnston CC Jr. Predictors of bone mass in perimenopausal women. *Ann Intern Med* 1990; 112: 96-101.
3. Lindsay R, Cosman F, Herrington BS, Himmelstein S. Bone mass and body composition in normal women. *J Bone Min Res* 1992; 7: 55-62.
4. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral post-menopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early post-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 683-6.
5. Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, Gori F, Evans GL, Khosla S. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3546-53.
6. Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, et al. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 45-51.
7. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
8. Casanueva FF, Dieguez C. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol.* 1999; 20: 317-63.
9. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
10. Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, et al. Biological action of leptin as an angiogenetic factor. *Science* 1998; 281: 1683-6.
11. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role of leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6: 1170-80.
12. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 891-7.
13. Howard JK, Lord GM, Matarese M, Vendetti S, Ghaeti MA, Ritter MA. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellulariry in ob/ob mice. *J Clin Invest* 1999; 104: 1051.
14. Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 456-8.
15. Ogueh O, Sooranna S, Nicolaidis KH, Johnson MR. The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1997-9.
16. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140: 1630.
17. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.
18. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000; 92: 73-8.
19. Barton E. IL-6-like cytokines and cancer cachexia: consequences of chronic inflammation. *Immunol Res* 2001; 23: 41-58.
20. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-71.
21. Takahashi N, Waelput W, Guisez Y. Leptin is an endogenous protective protein against the toxicity exerted by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1999; 189: 207-12.
22. Bing C, Taylor S, Tisdale MJ, Williams G. Cachexia in MAC16 adenocarcinoma: suppression of hunger despite normal regulation of leptin, insulin and hypothalamic neuropeptide Y. *J Neurochem* (2001) 79: 1004-1012.
23. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Mura L, Massa E, Mudu MC, et al. Serum values of proinflammatory cytokines are inversely correlated with serum leptin levels in patients with advanced stage cancer at different sites. *J Mol Med* 2001; 79: 406-14.
24. Matarese G. Leptin and the immune system: how the nutritional status influences the immune system. *Eur Cytokine Network* 2000; 11: 7.
25. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukocyte Biol* 2000; 68: 437.
26. Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C, et al. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T-cell mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2367-72.
27. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 2001; 167: 4593-9.
28. Santos-Alvares J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999; 194: 6-11.
29. Martin-Romero C, Santos-Alvares J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol* 2000; 199: 15-24.
30. Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, Morard C, Martinez-Soria E, Talabot-Ayer D, et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J Immunol* 2002; 168: 875-82.
31. Faggioni R, Fantuzzi C, Gabay A, Moser A, Dinarello CA, Feingold KR, et al. Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality. *Am J Physiol* 1999; 276: R136.

32. Thornton JE, Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice. *Endocrinology* 1997; 138: 5063-6.
33. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; 88: 131-41.
34. van den Berg WB, Joosten LA, Kollias G, van De Loo FA. Role of tumor necrosis factor alpha in experimental arthritis: separate activity of interleukin 1 beta in chronicity and cartilage destruction. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (1 Suppl): 140-8.
35. Fraser DA, Reseland J, Forre O, Kjeldsen-Kragh. Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 392.
36. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schatzenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1999; 48: 745-8.
37. Hultgren OH, Tarkowski A. Leptin in septic arthritis: decreased levels during infection and amelioration of disease activity upon its administration. *Arthritis Res* 2001; 3: 389-94.
38. Lee FY, Li Y, Yang EK, Yang SQ, Lin HZ, Trush MA, et al. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese mice. *Am J Physiol* 1999; 276: C386-C94.
39. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, Costa P, Probert L, Kollias G, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med* 1998; 187: 461-8.
40. Flier JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4242-5.
41. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-7.
42. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles AM, Truel N, Campfield A, Tenenbaum R, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J* 1998; 12: 747-52.
43. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1426-33.
44. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature Med* 1995; 1: 1311-4.
45. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodges JM, Malakellis M, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Min Res* 2002; 17: 200-9.
46. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Eng J Med* 1999; 341: 879-84.
47. Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Mickley D, Miller K, et al. Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med* 2000; 133: 790-4.
48. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Collier GR, Ball MJ, Ugoni AM, et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1884-7.
49. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzawa M, Yano S, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 341-7.
50. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29: 114-20.
51. Takeda S, Karsenty G. Central control of bone formation. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 195-8.