



RAPPORTI ISTISAN 20|4

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Associazione tra stress e aumento di glucocorticoidi: un ulteriore fattore di rischio nell'osteoporosi

A.V. Stazi



AMBIENTE
E SALUTE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Associazione tra stress
e aumento di glucocorticoidi:
un ulteriore fattore di rischio nell'osteoporosi**

Anna Velia Stazi
Dipartimento Ambiente e Salute

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
20/4

Istituto Superiore di Sanità

Associazione tra stress e aumento dei glucocorticoidi: un ulteriore fattore di rischio nell'osteoporosi.

Anna Velia Stazi

2020, 30 p. Rapporti ISTISAN 20/4 (in Italian)

Il termine stress è da molti anni parte integrante del linguaggio quotidiano. È un fenomeno complesso, che abbraccia un'ampia varietà di stati fisici, psicologici e patologici; molti eventi (*stressor*) possono portare l'individuo a essere stressato, alcuni sono banali, altri sono più rilevanti. Tuttavia, esistono dei fattori di rischio ambientali come gli stili di vita non idonei (abuso di alcol e di fumo) che, sottoponendo l'organismo ad una vera e propria fatica fisica e/o mentale, richiedono un continuo stato di allerta per affrontare le situazioni che quotidianamente si presentano e che inevitabilmente portano l'individuo a stressarsi. Questo stato è dannoso per la salute poiché produce aumenti di glucocorticoidi steroidei; tali aumenti sono un comune fattore secondario di rischio di osteoporosi che si manifesta indipendentemente dall'età, dal sesso e dopo somministrazione di dosi minime di steroidi. Questo rapporto discute l'associazione tra lo stress psicologico, la produzione di glucocorticoidi e il suo possibile ruolo nella eziopatogenesi dell'osteoporosi.

Parole chiave: Stress, Glucocorticoidi, Fattori di rischio, Stili di vita, Osteoporosi, Fratture

Istituto Superiore di Sanità

Association between stress and glucocorticoid increase: an additional risk factor in osteoporosis.

Anna Velia Stazi

2020, 30 p. Rapporti ISTISAN 20/4 (in Italian)

The term stress has been an integral part of everyday language for many years. It is a complex phenomenon that embraces a wide variety of physical, psychological and pathological states; many events (stressors) can lead the individual to be stressed, some are trivial, others are more relevant. However, there are environmental risk factors such as unsuitable lifestyles (alcohol and smoking abuse) which, by subjecting the body to a real physical and / or mental fatigue, require a continuous state of alert to face the situations that arise every day and that inevitably lead the individual to stress. This condition is harmful to health as it produces increases in steroidal glucocorticoids; these increases are a common secondary risk factor for osteoporosis that occurs regardless of age, sex and after administration of minimal steroid doses. This report discusses the association between psychological stress, glucocorticoid production and its possible role in osteoporosis etiopathogenesis.

Key words: Stress, Glucocorticoid, Risk factors, Lifestyle, Osteoporosis, Fractures.

Per informazioni su questo documento scrivere a: annavelia.stazi@iss.it

Si ringrazia il Sig. Stefano Moriconi per il contributo tecnico nella stesura di questo rapporto.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Stazi AV. *Associazione tra stress e aumento dei glucocorticoidi: un ulteriore fattore di rischio nell'osteoporosi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/4).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti, Manuela Zazzara*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Introduzione	1
Risposta dell'individuo allo stress	4
Glucocorticoidi	9
Stress e glucocorticoidi	12
Osteoporosi e glucocorticoidi	13
Meccanismo non genomico dei glucocorticoidi nell'induzione dell'osteoporosi	15
Meccanismo genomico dei glucocorticoidi nell'induzione dell'osteoporosi	17
Concentrazioni fisiologiche dei glucocorticoidi	17
<i>Pathway</i> delle proteine Wnt	17
<i>Pathway</i> TSC22D3.....	19
Presenza di un eccesso di glucocorticoidi.....	19
Indagini per valutare la presenza di stress	22
Conclusioni	23
Elenco degli acronimi	25
Bibliografia	27

INTRODUZIONE

Lo stress rappresenta uno dei problemi della vita moderna; un fenomeno diffuso nella società di oggi per la presenza di molteplici stimoli esterni e interni scatenanti lo stress che sono parte integrante della vita stessa di un individuo.

Numerosi studi hanno indicato che durante il corso di vita la prevalenza delle varie forme di stress è del 6% nella popolazione generale, mentre nei pazienti ambulatoriali ospedalieri arriva fino al 20%.

Pertanto, la gestione di tale condizione, essendo in aumento, è diventata un problema clinico e di salute pubblica a cui i servizi sanitarie dovrebbero dare maggiore attenzione (1).

Ciò risulta ancora più importante se si considera che tale condizione viene affrontata da ogni individuo ricorrendo a medici specialisti con cure appropriate o, talvolta, ricorrendo all'abuso di alcol, tabacco o anche a sostanze stupefacenti, pensando di alleviare il proprio stato di malessere.

Per comprendere come mai durante il corso della vita, gli individui possono essere colpiti dallo stress si deve evidenziare che lo stress è una risposta psicofisica non specifica e persistente che l'organismo mette in atto in risposta a compiti valutati come eccessivi.

Generalmente, l'individuo interessato lo percepisce sentendosi oppresso dalle esigenze che deve soddisfare e valutando come inadeguate o insufficienti le risorse e/o possibilità di cui dispone. Lo stress è quindi spesso definito come una minaccia o un pericolo, sia esso reale o fittizio, all'omeostasi dell'organismo.

Infatti, la parola stessa "stress" significa "essere pressato" e gli individui che ne soffrono lo percepiscono come qualcosa di soffocante poiché l'individuo sente di non poter più gestire positivamente certi stimoli o sollecitazioni (*stressor*) provenienti sia dall'esterno (sollecitazioni ambientali) che dall'interno (sollecitazioni proprie dell'individuo) e di non potere più risolvere i problemi che ne derivano.

La situazione che si viene a delineare può avere conseguenze per la salute che, a lungo termine, si riflettono negativamente sulla vita dell'individuo generando depressione e/o ansia. Tale situazione può ridurre le attività dell'individuo risultando in uno stato di tensione fisica e/o mentale ingravescente sino a quando lo stress può diventare cronico; tale tipo di stress può ledere anche organi e sistemi dell'individuo che possono portare ad aggravare lo stato di stress già presente in un circolo vizioso (2) (Figura 1).

Tuttavia, è utile evidenziare che ci sono degli eventi che risultano stressanti per la maggior parte degli individui e a tutte le età. Tra questi hanno un ruolo di primo piano fattori ambientali intesi nel senso più ampio della parola, che vanno dagli impegni associati allo studio, al lavoro, alle difficoltà nelle relazioni interpersonali, alla residenza in ambienti molto rumorosi o con livelli elevati d'inquinamento, alla morte di una persona cara, alla mancanza di un'abitazione, al dovere affrontare una malattia o una calamità naturale.

Inoltre, studi hanno evidenziato che fattori di rischio indiretti come gli stili di vita inadeguati possono indebolire lo stato di salute generale dell'individuo facilitando l'insorgere di una situazione di stress, o viceversa come una situazione di stress porti l'individuo ad assumere stili di vita non idonei, come ad esempio l'abuso di alcol e/o tabacco.

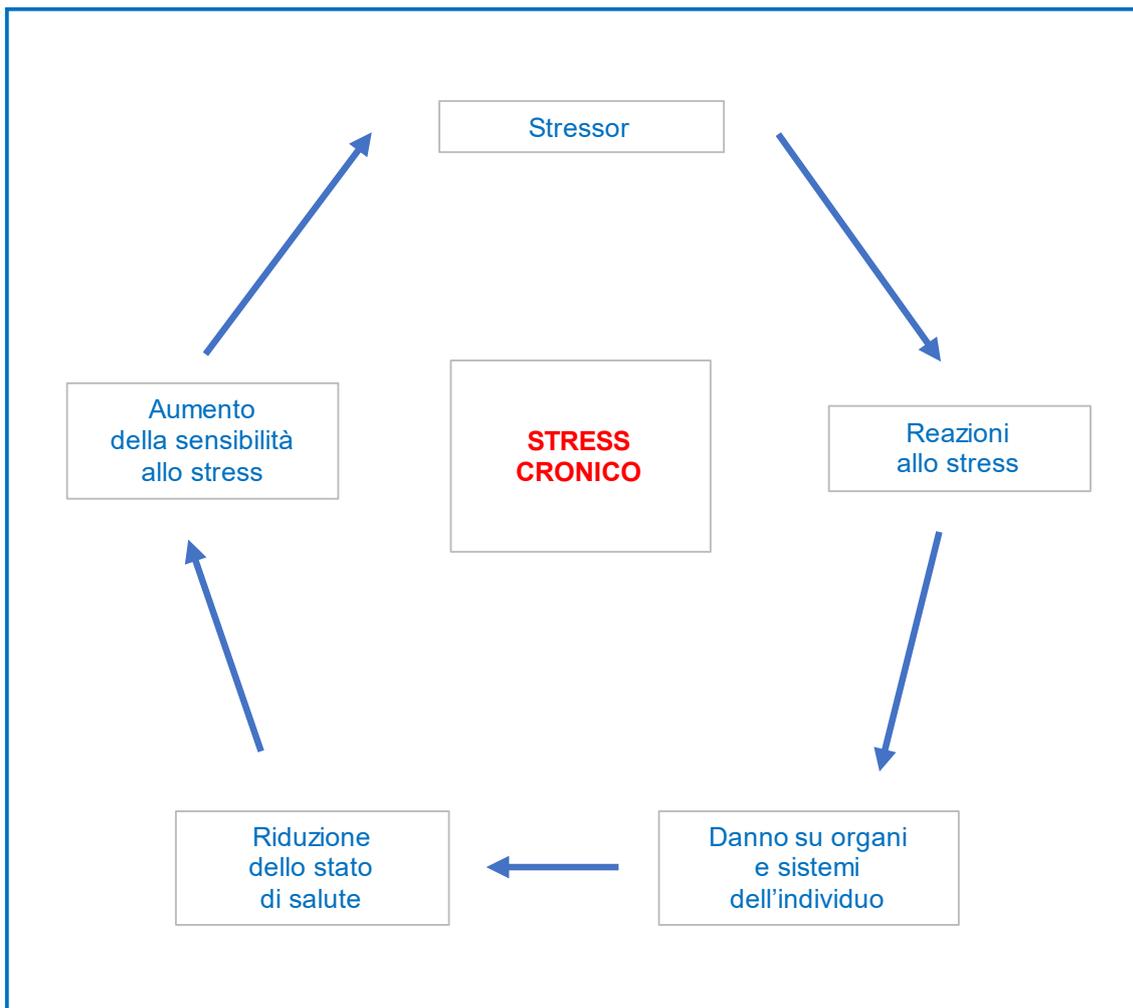


Figura 1. Possibili conseguenze dello stress cronico in presenza di stimoli esterni e interni dell'individuo

Lo stress può procurare squilibri ormonali che si ripercuotono sulla salute dell'individuo: per esempio si possono avere aumenti di glucocorticoidi (*Glucocorticoid*, GC), importanti fattori di rischio di osteoporosi di tipo secondario.

La necessità di avere stili di vita sani viene sottolineata dal fatto che, come nel caso della malattia osteoporotica, anche in presenza di assunzioni appropriate di calcio e di vitamina D tramite l'alimentazione e/o gli integratori ed eventualmente di terapie farmacologiche (3-5), un individuo sotto stress, presenta alterazioni di GC che si riflettono negativamente sulla salute dell'osso, non solo in tarda età, ma pure in giovani adulti (6).

Pertanto, tutto ciò che l'individuo fa per attenersi a stili di vita sicuri e/o tranquilli può costituire una sana prevenzione e cura non invasiva dell'osteoporosi, di facile attuazione e senza aggravio sulla spesa pubblica, da effettuare a tutte le età (es. anziani) come in condizioni particolari (es. donne in gravidanza) (7).

I fattori di rischio per l'osteoporosi si differenziano tra loro in generale per alcuni elementi in (8):

- *fattori di rischio esogeni*
sono fattori che possono essere corretti e portano prevalentemente ad osteoporosi di tipo secondaria colpendo soprattutto le donne in pre-menopausa, le donne in post-menopausa e donne e uomini anziani.
- *fattori di rischio endogeni*
sono fattori che non possono essere corretti e portano ad una osteoporosi di tipo primario che può interessare tutti gli individui.

La Tabella 1 riporta i principali i fattori di rischio per l'osteoporosi distinguendo tra fattori esogeni e quelli endogeni

Tabella 1. Principali fattori di rischio dell'osteoporosi per tipologia

Tipologia di fattore	Fattore di rischio
Esogeno	Carenze di nutrienti e alimentazione Patologie Stili di vita Farmaci e metalli tossici
Endogeno	Età Corredo genetico e familiarità Ormoni e citochine Razza, sesso/etnicità

Gli stili di vita non idonei come per esempio l'abuso di alcol e di fumo meritano particolare attenzione nella loro valutazione poiché:

- dipendono dalla persona stessa e perciò sono recuperabili;
- sono indipendenti dall'età, dal sesso e dallo stato socio-economico dell'individuo;
- possono essere associati alla presenza di stress e perciò essere maggiormente dannosi per la salute.

Sulla base di quanto descritto e dei dati disponibili in letteratura, questo Rapporto si propone di fornire un contributo informativo sull'importanza dei corretti stili di vita nella prevenzione delle patologie, con particolare riferimento al controllo dello stress.

La presenza dello stress rappresenta un fattore di rischio importante in quanto esso altera direttamente l'equilibrio endocrino, e conseguentemente rappresenta un fattore di rischio di osteoporosi secondaria tra i più comuni, in conseguenza della associazione funzionale tra stress, squilibri ormonali e danno al tessuto osseo.

RISPOSTA DELL'INDIVIDUO ALLO STRESS

Lo stress può essere un aspetto quotidiano della vita, tipicamente associato ad eventi negativi che, alterando l'equilibrio individuale, possono compromettere la salute fisica e/o mentale. In questo senso, la risposta allo stress viene spesso definita come l'insieme delle attivazioni fisiologiche e comportamentali messe in atto dall'organismo per fronteggiare gli *stressor* che tendono a turbare l'equilibrio omeostatico.

I cambiamenti che l'individuo deve mettere in atto per rispondere ad una situazione stressante, come ad esempio l'adattamento alle sollecitazioni ambientali, implicano l'attivazione di processi fisiologici che permettono di mantenere l'omeostasi attraverso l'adattamento alle condizioni ambientali mutevoli, al fine di mantenere l'organismo vitale e funzionante; tale risposta adattativa viene chiamata allostasi. In particolare, l'allostasi è un processo atto a sviluppare la migliore capacità omeostatica dell'individuo, al fine di aumentare le possibilità di sopravvivenza mediante cambiamenti sistemici e comportamentali.

L'allostasi è generata dall'attività congiunta del Sistema Nervoso Centrale (*Central Nervous System*, CNS), dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*, HPA) e del Sistema Endocrino (*Endocrine System*, ES); questi si avvalgono di mediatori chimici quali l'adrenalina, i GC (cortisolo) e le citochine (interleuchine) che agiscono su recettori specifici localizzati in organi e apparati differenti (di cui se ne discuterà in seguito) (9).

È da precisare che i suddetti stimoli o sollecitazioni che inducono lo stress possono essere sentiti in modo diverso dai singoli individui che possono rispondere diversamente ai diversi *stressor*.

La qualità dello stress può essere quindi tollerata da persona a persona in modo diverso; uno stimolo percepito come estremamente stressante da un individuo può essere percepito come innocuo da un altro.

I vari tipi di stimoli possono condurre a:

– *problemi di natura psicologica*

che riducono lo stato di benessere in quanto l'individuo risponde ad essi avviando una risposta fisiologica caratterizzata da un complesso di reazioni di varia natura, ovvero:

- a) problemi comportamentali, come per esempio atteggiamenti che vanno dal voler lottare o fuggire, soffrire d'insonnia, essere maggiormente stanchi, avere irritazione al minimo contrattempo, arrabbiarsi per qualsiasi discussione e per piccole difficoltà, all'essere incapaci di agire, di decidere, di ascoltare gli altri;
- b) problemi biologici, come per esempio l'aumento del battito cardiaco, aumento della pressione arteriosa, sudorazione;
- c) problemi emotivi, come per esempio le sensazioni di ansia, mancanza di respiro, morsa alla gola.

– *vere e proprie patologie a carico di diverse parti del corpo*

tra cui lo stomaco, l'intestino, la cute, la bocca, la vescica, i polmoni, le ovaie e il cuore (10) in quanto lo stress può essere la causa di malattie cardiovascolari (11), malattie polmonari (12), trombosi (13), aumento della pressione sanguigna (14), danni sulla salute riproduttiva delle donne (15), disturbi del sonno (16)

La Figura 2 schematizza i vari tipi di risposte psicologiche e patologiche dell'individuo in presenza di stress.

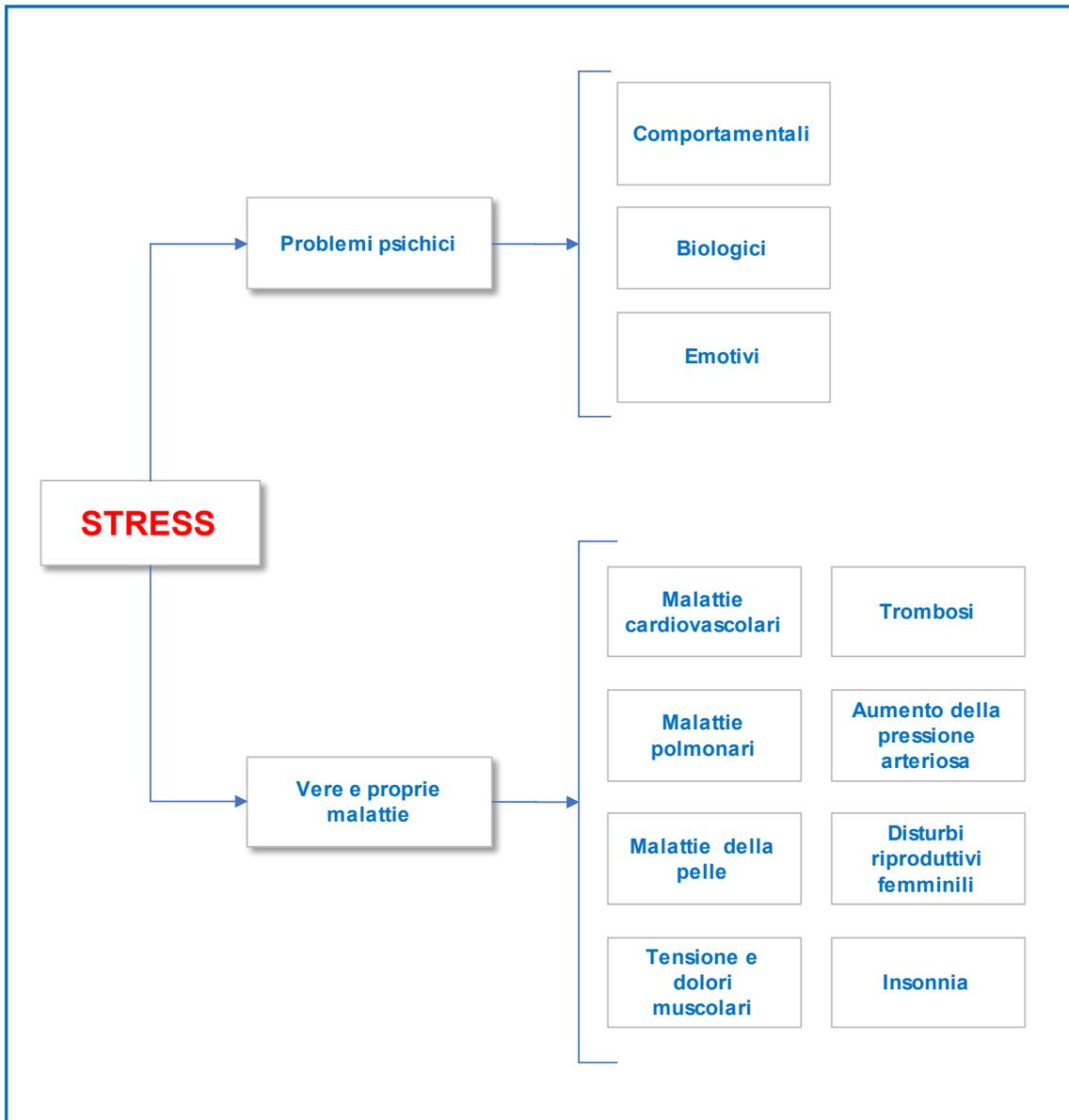


Figura 2. Diverse risposte psicologiche e patologiche dell'individuo in presenza di stress

Nell'uomo, la scelta di una delle due vie di risposta allo stress non sembra dipendere dalla natura dello stimolo, quanto piuttosto dalle modalità con cui lo stimolo stesso viene letto, interpretato e vissuto.

Per comprendere come l'interpretazione dello stimolo possa condurre a problemi di natura psicologica e/o alle vere patologie, è utile evidenziare che il CNS, ES e HPA, pur essendo sistemi tra loro separati sia dal punto di vista anatomico che dal punto di vista funzionale, diventano un insieme neuro-endocrinologico che governa la risposta allo stress.

Questo è reso possibile in quanto l'insieme neuro-endocrinologico è responsabile del meccanismo che permette di tradurre gli stimoli provenienti dall'ambiente esterno e/o interno a specifiche cellule dell'organismo capaci d'interpretare tali stimoli. Pertanto, viene riconosciuta tra CNS ed ES una parentela filogenetica di discendenza uno dall'altro, con una comune origine evolutiva. Solo ammettendo questa sovrapposizione tra il neurone e la ghiandola endocrina può essere spiegato e interpretato quell'insieme di risposte integrate che caratterizzano la biochimica dello stress (17).

Mediante l'insieme neuro-endocrinologico la risposta biochimica allo stress è coordinata attraverso due meccanismi:

- 1) modifiche nell'attività dell'asse HPA, costituito da due parti superiori (ipotalamica e ipofisaria) e una parte periferica corrispondente alla corticale surrenalica, tra di loro strettamente connesse;
- 2) modifiche nelle attività delle varie regioni del cervello e delle sostanze chimiche prodotte da questo, cioè dei neurotrasmettitori, che sono anche tra di loro strettamente connesse; in particolare, i sistemi di neurotrasmettitori coinvolti nella risposta allo stress sono: la serotonina, norepinefrina, acido γ -amminobutirrico, (*γ -aminobutyric acid*, GABA importante neurotrasmettitore nel CNS dei mammiferi), glutammato, oppioidi ed endocannabinoidi (18).

L'asse HPA viene chiamato in causa nella risposta allo stress modulando nell'organismo la capacità di adattamento allo stress causato dai vari tipi di stimoli esterni (ambientali, sociali) e interni (fisiologici, patologici) all'organismo.

Pertanto, in presenza di *stressor* si avrà, attraverso un segnale sensoriale, l'attivazione del sistema dell'asse HPA che causa a cascata l'intervento di ormoni specifici e di neurotrasmettitori nel seguente ordine:

- a livello ipotalamico la secrezione dell'ormone corticotropico (*Corticotropin Hormone*, CRH) e l'attivazione della midollare del surrene mediante secrezione all'interno della barriera emato-encefalica di catecolamine; il CRH, a sua volta, eserciterà un'azione stimolante sulla sintesi e sulla secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (adrenocorticotropic hormone, ACTH) ipofisario e sui neurotrasmettitori peptidici correlati a ACTH: β -endorfina, β -lipotropina e altri peptidi minori di struttura affine. La secrezione di CRH è mediata dal controllo inibitorio noradrenergico encefalico, mentre i sistemi colinergici e serotoninergici promuovono il rilascio del fattore ipotalamico;
- a livello ipofisario, al di fuori della barriera emato-encefalica, in cui la produzione di ACTH non è solo mediata dal CRH, ma da altri fattori neuroendorfinici come noradrenalina, epinefrina, vasopressina, ossitocina e omatostatina;
- a livello della corteccia surrenalica (ghiandole surrenali), ove sotto lo stimolo dell'ACTH prodotto sia all'interno che all'esterno della barriera emato-encefalica, vengono secreti gli ormoni GC (19) (Figura 3).

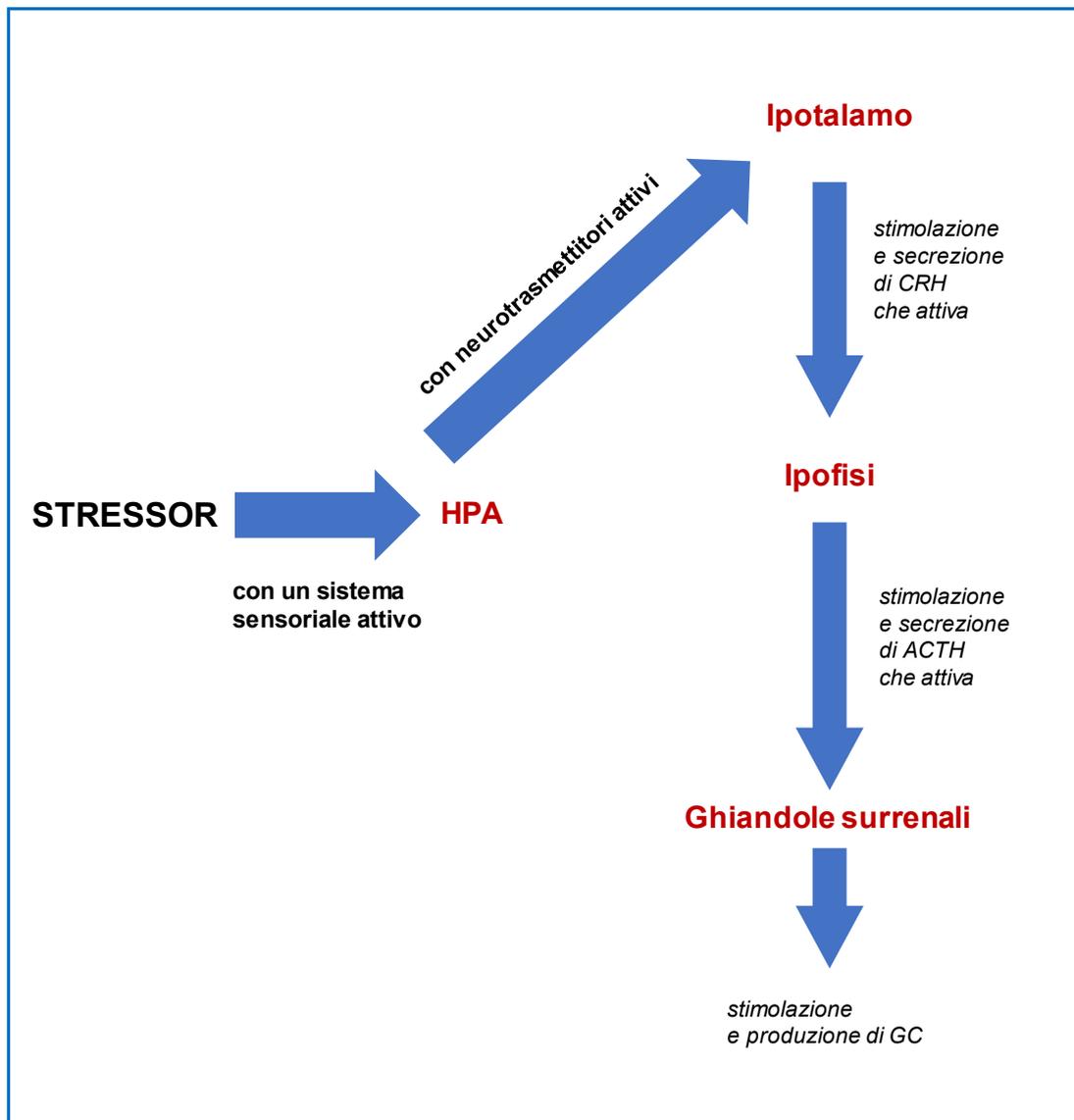


Figura 3. Attivazione dell'asse HPA in seguito alla presenza di stressor

In realtà, l'attività dell'asse HPA è regolata da un meccanismo di controllo a feedback negativo in cui gli stessi GC rilasciati in circolo agiscono a ritroso sull'ipotalamo e/o sulla ghiandola pituitaria per sopprimere un ulteriore rilascio di CRH e ACTH.

Un esempio di tale feedback negativo è rappresentato dal fatto che l'esposizione prolungata ad una terapia con GC porta alla soppressione dell'asse HPA con conseguente decremento dei livelli CRH e ACTH, mentre l'asse HPA riprende a funzionare dopo la cessazione del trattamento (20).

Recenti ricerche indicano inoltre che una sostanza, denominata fattore di rilascio della corticotropina (*Corticotropin Releasing Factor*, CRF), coordina e modula, direttamente o indirettamente, tutta la risposta adattativa agli stimoli.

Il CRF può essere riconosciuto come l'ormone chiave nella risposta integrata allo stress per la sua azione combinata sull'ACTH ipofisario e la sua attività in varie aree cerebrali.

Le ricerche hanno indicato che il CRF è un neuropeptide formato da 41 aminoacidi la cui maggiore concentrazione si riscontra nella zona centrale interna ai due emisferi cerebrali, ovvero nell'ipotalamo in cui sono presenti diverse sottopopolazioni di neuroni che vengono attivati da una varietà di stimoli stressanti e/o da cambiamenti fisiologici.

Tuttavia, altri studi hanno indicato che il CRF non è il solo componente centrale della risposta fisiologica allo stress, ma a questa risposta partecipano altre molecole come i derivati (urocortina-1, urocortina-2) di CRF che, interagendo con i propri recettori CRF1 e CRF2 (CRF1-*receptor* e CRF2-*receptor*: CRFR1 e CRFR2), hanno un ruolo fondamentale nella risposta fisiologica allo stress.

L'insieme di questo sistema influisce su un ampio spettro di processi fisiologici che sono alla base sia dell'adattamento allo stress che delle risposte autonome, neuroendocrine e comportamentali dello stress (21).

Ulteriori ricerche hanno permesso di evidenziare che la percentuale dei disturbi da stress, come i disturbi post-traumatici da panico e da depressione, è maggiore nelle donne rispetto agli uomini; una maggiore sensibilità allo stress nelle donne rispetto agli uomini può condurre all'aumento del rischio di depressione e disturbi dell'ansia.

La differenza di risposta tra i due sessi rispetto ai vari disturbi da stress è stata attribuita al fatto che gli uomini e le donne rispondono diversamente alla coordinazione e alla modulazione del neuropeptide CRF; la presenza di queste differenze sono fondamentali in quanto contribuiscono alla fisiopatologia dei disturbi causati dallo stress.

Studi *in vivo* rivelano importanti differenze di sesso rispetto alle funzioni del CRF, dalla sua regolazione presinaptica alla sua efficacia postsinaptica. In particolare, vengono specificate le differenze di sesso sia nella secrezione, nella regolazione e nella quantità di CRF che viene prodotta da parte del nucleo neuronale dell'ipotalamo sia nell'espressione, nella distribuzione e nella segnalazione dei recettori CRFR1 e CRFR2 (22).

GLUCOCORTICOIDI

Prima di descrivere i meccanismi biochimici della risposta dell'individuo allo stress mediante gli aumenti dei GC, è utile descrivere brevemente di questa classe di ormoni.

I GC sono una classe di ormoni steroidei derivanti dal colesterolo, che nell'uomo sono prodotti nella zona fasciolata della corticale del surrene.

Nell'uomo il GC più importante risulta essere il cortisolo, mentre nei roditori è il corticosterone.

Il cortisolo possiede sia funzioni cataboliche sul metabolismo di proteine, lipidi e glucidi che funzioni promuoventi la sintesi di glicogeno epatico e la glicogenesi; inoltre, stimola la sintesi di enzimi epatici e regola, in parte, l'escrezione e la distribuzione dell'acqua corporea (Figura 4).

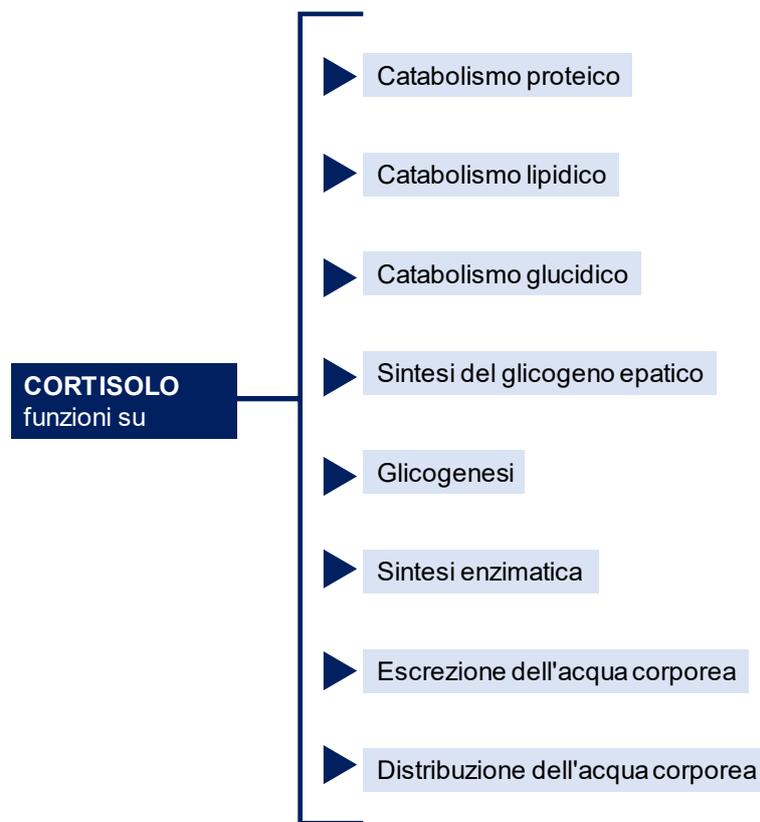


Figura 4. Diverse funzioni del cortisolo

Queste innumerevoli funzioni fanno sì che il cortisolo venga implicato nella modulazione delle funzioni cardiovascolari, nella ritenzione dei liquidi, nel metabolismo, nel sistema immunitario e nelle funzioni cerebrali.

Per tali motivi, gli steroidi GC sono tra i farmaci più prescritti ogni anno per contrastare infiammazioni e allergie in quanto il loro impiego riduce le risposte infiammatorie e

immunitarie; inoltre, sono molto importanti sia per diminuire la risposta di rigetto nei trapianti d'organo che come componenti del regime chemioterapico per il trattamento del cancro.

Tuttavia, per i molti effetti collaterali indesiderati e per la mancanza di selettività, se ne dovrebbe limitare un uso maggiore; proprio per questo motivo la ricerca, in questi ultimi anni, si sta indirizzando per aumentare la loro specificità (23).

Varie ricerche hanno, infatti, evidenziato i numerosi effetti collaterali di tali ormoni che vanno dall'aumento della glicemia, diabete mellito tipo 2 (24), stenosi e ischemia delle grandi arterie, aneurisma aortico, retinopatie e miopia (25), infezioni (26), all'accumulo di tessuto adiposo (27), squilibrio idroelettrico, alterazioni dello sviluppo riproduttivo e sessuale (28), atrofia muscolare (29) danni cutanei (30), insonnia, disordini mentali (31) e, come già evidenziato, al danno del tessuto osseo (32, 33) (Figura 5).



Figura 5. Effetti collaterali dei glucocorticoidi

L'impiego dei GC steroidei interferisce inoltre sul metabolismo dei carboidrati, come anche su quello dei lipidi e delle proteine.

È interessante indicare che:

- l'elenco degli effetti collaterali causati dai GC, descritti nella Figura 5, evidenzia che molti di loro sono sovrapponibili a quelli causati dalle diverse risposte patologiche dell'individuo allo stress (Figura 2); ciò suggerisce che la presenza contemporanea di GC e stress può avere un effetto additivo o sinergico nel procurare danni all'organismo;
- i pazienti e i medici vedono questi effetti indesiderati in modo diverso; in particolare, i medici sono più preoccupati per gli effetti collaterali gravi come l'osteoporosi e il diabete, mentre l'interesse dei pazienti è rivolto verso il possibile aumento di peso (34).

STRESS E GLUCOCORTICOIDI

In base a quanto descritto in precedenza riguardo all'asse HPA, si può comprendere come l'equilibrio di tale asse sia molto importante per il controllo degli stati emotivi dello stress; in particolare, l'asse HPA viene chiamato in causa, mediante l'attivazione a catena di CRH, ACTH e GC, nella risposta allo stress indotto da cause diverse.

Tra gli ormoni CRH, ACTH e GC, questi ultimi ormoni risultano molto importanti nell'equilibrare la risposta allo stress dell'asse HPA, in quanto questo è particolarmente sensibile ai cambiamenti dei GC. Questo è dimostrato dal fatto che alterazioni dell'asse HPA possono essere causate da assunzioni farmacologiche di GC, con conseguenti modifiche significative del tono dell'umore, soprattutto nei soggetti già depressi, nei quali si riscontra un incremento del cortisolo; da ciò la necessità di mantenere i livelli di GC costanti e in equilibrio con gli altri ormoni, al fine di non alterare la stabilità dell'asse HPA.

Uno stato di stress fisiologico e/o psicologico generalmente induce secrezione di GC; se l'individuo si trova già in condizioni di stress acuto e/o prolungato si determina un aumento di esposizione ai GC che porta, attraverso il meccanismo di controllo feedback negativo, alla soppressione dell'asse HPA, determinando sia le condizioni patologiche sopraindicate, che cambiamenti negli stati emotivi nell'individuo.

La risposta alle alte concentrazioni di GC ha un ruolo fondamentale nell'adattamento dell'organismo allo stress: più è alto lo stress più l'organismo si adatta alla presenza di GC, con conseguente iperproduzione di GC. Ciò può condurre a danneggiare strutture cerebrali come l'ippocampo, con relativa mancanza del rilascio di CRH; tale mancanza si ripercuoterà negativamente sulla funzionalità dell'ipotalamo e della ghiandola pituitaria.

È tuttavia da precisare che, in situazioni di assenza di stress, il CRH, attraverso i vasi sanguigni del cervello, viene trasportato dall'ipotalamo alla ghiandola pituitaria, dove induce la produzione e la secrezione di ACTH; tale ormone, attraverso la circolazione, raggiunge le ghiandole surrenali avviando la produzione e il rilascio dei GC che potranno compiere le loro regolari funzioni (35).

In sintesi, si può concludere che i GC, determinando le diverse risposte fisiologiche allo stress, regolano la secrezione e la funzionalità di CRH e di ACTH e perciò di tutto l'asse HPA.

OSTEOPOROSI E GLUCOCORTICOIDI

Negli individui è necessario un buono stato di salute psicofisico per permettere ai GC di partecipare alla regolazione fisiologica di una varietà di processi, che comprendono la risposta immunitaria, la crescita cellulare, lo sviluppo e il metabolismo. Nei processi metabolici, oltre ad aumentare il catabolismo della massa muscolare, i GC incrementano il catabolismo dei tessuti linfatici e dei tessuti connettivi. Aumenti dei GC possano squilibrare tali processi; in particolare, sono molto sensibili a tale aumenti i tessuti connettivi e tra questi il tessuto osseo ne risente in modo significativo, tanto che uno dei principali effetti collaterali dei GC è rappresentato dalla perdita di massa ossea.

L'osteoporosi indotta da GC è stata riconosciuta per la prima volta più di 80 anni fa; oggi è ormai certo che essa rappresenta la forma più comune di osteoporosi secondaria, indipendentemente dal sesso e dall'età, presente anche in pazienti trattati con dosi minime di steroidi e per periodi non prolungati. Gli studi condotti hanno rilevato che alla base dei cambiamenti nel rimodellamento dell'osso sono implicati vari meccanismi, diretti e indiretti, di cui se ne discuterà in dettaglio più avanti (36).

In particolare, le ricerche su pazienti che assumono GC hanno rilevato che: i) la perdita di BMD si verifica principalmente nei primi 6 mesi di terapia e rallenta dopo 1 anno; ii) il rischio di fratture aumenta nei primi 3 mesi di terapia fino al 75% prima di verificarsi una diminuzione significativa della BMD (37).

Questo sta a indicare che il rischio di fratture è già presente prima che si riscontri il decremento evidente di BMD, e per tale motivo risulta un marcatore più precoce della salute delle ossa.

Ricordando che con il termine osteoporosi secondaria, si identifica una riduzione della massa ossea correlata generalmente ad una patologia ben definita (es. malattia celiaca) o ad un agente farmacologico (es. cortisone), la prevalenza di questo tipo di osteoporosi nel mondo può variare tra il 17% e l'80%. Ricercare perciò una forma di osteoporosi secondaria tra i pazienti che presentano malattie ossee, può essere particolarmente utile. A tale proposito, è importante sottolineare che sono state pubblicate linee guida per il trattamento di specifiche forme di osteoporosi secondaria che hanno dato particolare rilievo a quelle indotte dal trattamento con GC (38).

In particolare, le linee guida evidenziano la necessità di usare le terapie steroidee quando sono strettamente necessarie poiché hanno indicato che subito dopo l'inizio di terapie antinfiammatorie steroidee, si verifica una rapida perdita ossea e il rischio di fratture aumenta in pochi mesi in modo dose-dipendente. La perdita ossea dovuta ai GC si osserva principalmente a livello del compartimento interno dell'osso (osso trabecolare) che risulta metabolicamente più attivo, mentre la massa ossea corticale si riduce in misura inferiore e più lentamente. Come conseguenza di questa osservazione, saranno più precoci e frequenti le fratture in corrispondenza delle vertebre e delle costole, dove è maggiormente presente l'osso trabecolare.

Questi effetti avversi sono dovuti all'inibizione della formazione ossea accompagnata da un aumento precoce del riassorbimento osseo; i processi di demineralizzazione del tessuto osseo sono dovuti alla capacità dei GC di impedire la funzione sia dei precursori degli osteoblasti che degli osteoblasti stessi con conseguente squilibrio del turnover osseo a favore dell'osteoclastogenesi. Gli osteoclasti sono le cellule del tessuto osseo responsabili della disgregazione della matrice ossea che si differenziano dagli osteoblasti che sono le cellule responsabili della formazione della matrice ossea.

La perdita di massa ossea indotta dai GC, che conduce a osteoporosi e conseguentemente al possibile rischio di fratture è correlato non solo alla dose assunta ma anche alla durata del trattamento steroideo; particolarmente, nei pazienti che ricevono una terapia di lunga durata il rischio di fratture va dal 30 al 50%.

Tuttavia, è da precisare che la perdita di massa ossea può essere recuperata alla fine della terapia steroidea in individui sani rispetto ad individui che sono già a rischio di osteoporosi.

La valutazione del rischio di frattura deve essere eseguita il più presto possibile cioè subito dopo l'inizio dei trattamenti con GC e la eventuale terapia protettiva ossea dovrebbe iniziare immediatamente nei soggetti con maggiore rischio di fratture.

A tale proposito può essere utile menzionare brevemente che le terapie possono andare dalle supplementazioni di calcio e vitamina D fino ai trattamenti con bifosfonati orali, teriparatide e denosumab sottocute. La terapia con bifosfonati è attualmente considerata come opzioni di prima linea sulla base del loro minore costo, anche se i trattamenti con le due molecole anti-risassorbimento teriparatide e denosumab hanno dimostrato di essere una terapia superiore nei soggetti ad alto rischio di fratture vertebrali da essere considerati come alternativa di prima scelta per questi pazienti (32).

Quanto descritto evidenzia che la presenza di stress di qualunque tipo e/o causa, interessando i GC può indurre l'incremento dei processi di demineralizzazione della struttura ossea. Da qui l'importanza di valutare con particolare attenzione i soggetti sottoposti a terapie anti-infiammatoria e autoimmunitaria con GC steroidei soggetti a disturbi da stress, in quanto tale stato potrebbe aumentare l'attività stimolante/secretoria di questi ormoni, interferendo con la terapia e incrementando il danno alla struttura ossea.

Gli effetti dei GC sulla salute dell'osso sono il risultato di un insieme di meccanismi d'azione non genomici e genomici (39), su cui possono interferire fattori stressogeni (Figura 7).

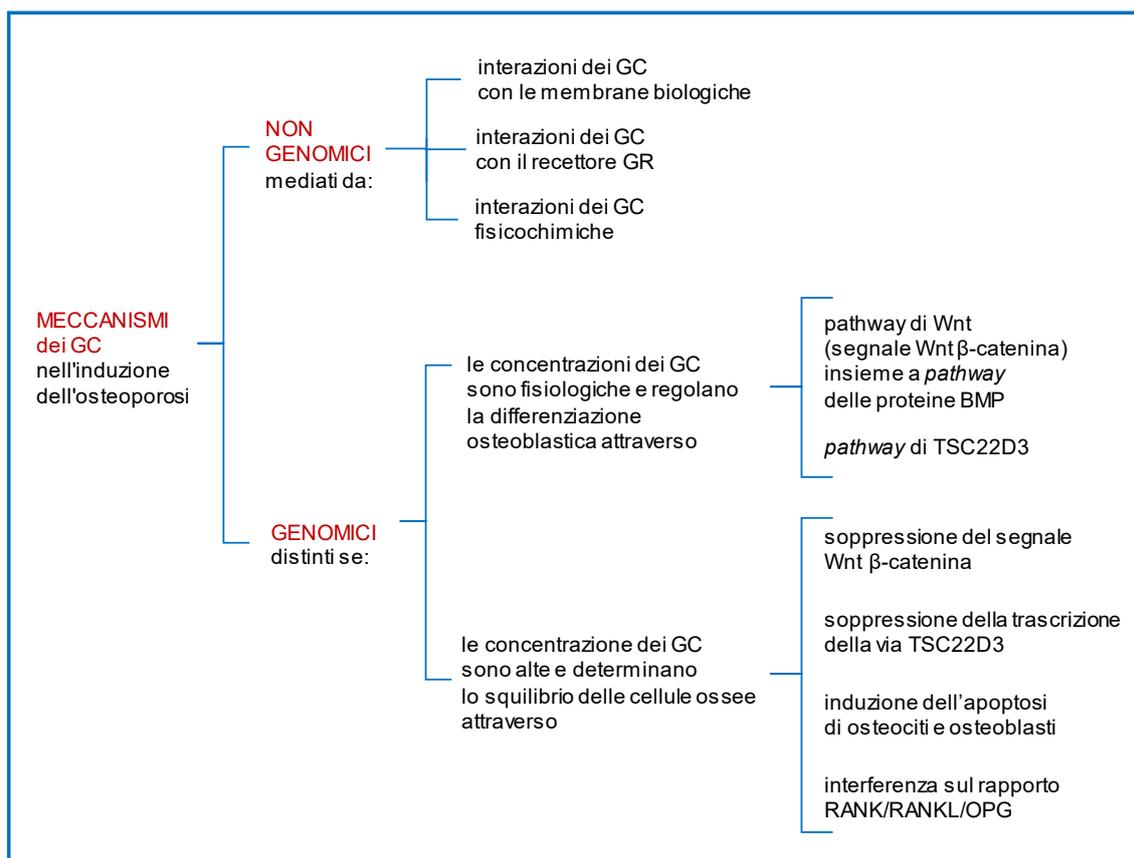


Figura 7. Meccanismi non genomici e genomici nell'induzione dell'osteoporosi

MECCANISMO NON GENOMICO DEI GLUCOCORTICOIDI NELL'INDUZIONE DELL'OSTEOPOROSI

Gli effetti non genomici dei GC sono mediati dalla loro interazione con le membrane biologiche, o attraverso il recettore glucocorticoide (*Glucocorticoid Receptor*, GR), o attraverso interazioni fisicochimiche; tali interazioni possono svolgere un ruolo nella patogenesi dell'osteoporosi indotta da GC (40).

In particolare, i glucocorticoidi trasmettono i loro segnali attraverso il recettore GR che è un importante regolatore trascrizionale; l'interazione dei GC con il recettore GR è particolarmente evidente sulle membrane plasmatiche delle cellule osteoblastiche, mentre sulle membrane delle cellule osteoclastiche non è evidente poiché queste non esprimono il GR.

L'attività biologica associata alle interazioni dei GC con il proprio GR si basa sul fatto che i GC legandosi ai GR determinano il blocco dell'inibitore della adenil-ciclastasi (*Adenyl-Cyclase*, AC), cioè dell'enzima di membrana che trasforma ATP in adenosina monofosfato ciclica (*cyclic Adenosine MonoPhosphate*, cAMP o 3'-5'AMP), con conseguente aumento dell'attività di AC e successivo incremento di cAMP. L'incremento di cAMP determina l'avvio delle *pathway* della proteina chinasi A (*Protein Kinase A*, PKA) dipendente da cAMP. Tale enzima, descritto come PKA cAMP-dipendente, è una transferasi che fosforila substrati specifici; tale funzione agirà da secondo messaggero sulla salute dell'osso mentre l'interazione dei GC con il proprio recettore fungerà da primo messaggero (Figura 6) (41).

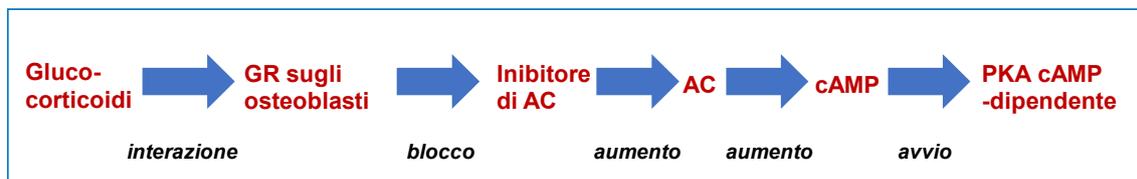


Figura 6. Blocco dell'inibitore di adenil-ciclastasi operato dai glucocorticoidi sulle membrane delle cellule osteoblastiche con successivo aumento di PKA cAMP-dipendente

Pertanto, i GC risultano i primi messaggeri della risposta allo stimolo che coinvolgerà, in seguito, la funzione delle *pathway* di PKA cAMP-dipendente. In particolare, in presenza di uno stress acuto, incrementando l'attività dei GC, blocca ulteriormente l'inibitore di AC con successivo aumento di cAMP e conseguentemente delle *pathway* di PKA cAMP-dipendente che, nelle cellule osteoblastiche, conduce allo squilibrio del turnover osseo; tale attivazione avviene non solo nelle cellule ossee, ma anche in altri tipi di cellule che presentano i recettori GR.

È da precisare che lo stimolo sui GC, oltre a essere causato dallo stress, può essere indotto anche da altri fattori, che vanno dallo stile di vita (es. consumo di bevande alcoliche), consumo di farmaci (es. β -adrenergici) o alimenti (es. caffeina, agrumi), all'intervento di altri ormoni (es. catecolamine) e neurotrasmettitori (es. acetilcolina, noradrenalina, serotonina) che non interessano l'asse HPA. Tali stimoli possono essere considerati dei modulatori che producono i loro effetti aumentando o diminuendo l'azione catalitica di AC con conseguente incremento o

riduzione della concentrazione intracellulare di cAMP; se i suddetti stimoli aumentano la sintesi e la secrezione di GC, si determinerà un decremento della massa ossea (42).

Una considerazione particolare è data dagli individui con stress che bevono caffè, bibite o alimenti contenenti la caffeina, la teofillina e la teobromina poiché tali sostanze possono causare stimolazioni ormonali che determinano aumenti, oltre di GC dannoso per il tessuto osseo, di catecolamine, di adrenalina e di noradrenalina dannosi per la salute dell'individuo (43).

In particolare, la stimolazione dei GC da parte della caffeina in individui stressati determina un incremento ulteriore della concentrazione intracellulare di cAMP che, conseguentemente, rafforza anche la funzione trascrizionale del GR. Questo evidenzia il ruolo fondamentale di tale recettore presente nelle membrane citoplasmatiche degli osteoblasti nell'induzione dell'osteoporosi.

L'aumento della funzione trascrizionale di GR indotto dalla caffeina è stato dimostrato sperimentalmente applicando il test *gene reporter* (44).

Si ricorda che per test *gene reporter* si intende un sistema ingegnerizzato in cui un gene, denominato *reporter*, la cui attività è misurata in base alla formazione di un substrato fluorescente, viene posto sotto il controllo trascrizionale del recettore d'interesse (nel caso il recettore citoplasmatico GR) per studiarne l'attivazione.

Lo studio ha evidenziato che:

- 1) la caffeina può agire alterando la funzione di GR che porta all'amplificazione dell'attività trascrizionale del GR nelle cellule osteoblastiche umane;
- 2) le sostanze (es. i farmaci come gli agonisti β -adrenergici) che aumentano la concentrazione intracellulare di cAMP rafforzano l'attività trascrizionale del GR e la co-presenza della caffeina rinforza questa maggiore potenzialità. Il meccanismo dell'aumento della funzione trascrizionale di GR, aumentato dalla presenza della caffeina, dipende dall'attività inibitoria della caffeina sulla fosfodiesterasi (*phosphodiesterase*, PDE) che, come evidenziato nella Figura 6, è l'enzima che degrada cAMP in adenosina monofosfato (*Adenosine MonoPhosphate*, AMP); questo contribuisce a mantenere elevati i livelli intracellulari di cAMP.

Pertanto, lo studio suggerisce l'esistenza di una interferenza tra il segnale modulato dalla caffeina su PDE e l'espressione genica iniziata dal GR nelle cellule osteoblastiche umane per l'aumentata azione di cAMP; questo potrebbe fornire una base molecolare del ruolo della caffeina nella etiopatogenesi dell'osteoporosi (45).

In base a quanto sopra descritto si può concludere che i soggetti che sono sotto stress e consumano caffeina potrebbero essere a maggiore rischio di presentare danno al tessuto osseo in conseguenza dell'incremento dell'attività stimolante dei GC.

MECCANISMO GENOMICO DEI GLUCOCORTICOIDI NELL'INDUZIONE DELL'OSTEOPOROSI

Per ciò che riguarda il meccanismo genomico dei GC, vanno distinti gli effetti associati a concentrazioni fisiologiche o ad alte concentrazioni; questa distinzione è importante in relazione al rischio di danno alla struttura ossea dovuto all'aumento dei GC.

Concentrazioni fisiologiche dei glucocorticoidi

I GC sono necessari per il normale sviluppo osseo in quanto regolano la differenziazione osteoblastica attraverso:

- 1) le *pathway* di Wnt;
- 2) le *pathway* di TSC22D3 (33).

Pathway delle proteine Wnt

Le *pathway* delle proteine Wnt (*wingless-type proteins*, Wnt-p), mediante il segnale Wnt β -catenina, regolano la differenziazione osteoblastica; in particolare, le *pathway* Wnt-p insieme alle *pathway* delle proteine morfogeniche delle ossa (*Bone Morphogenetic Proteins*, BMP) agiscono come regolatori principali dell'osteogenesi poiché hanno come bersaglio l'attivazione del fattore-2 di trascrizione Runt-correlato (*Runt-related transcription factor-2*, RUNX2, dove Runt è una famiglia di fattori trascrizionali). RUNX2 è un essenziale fattore di trascrizione che è capace di orientare le cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo (*Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells*, BMSC) in osteoblasti anziché in adipociti.

In aggiunta, è importante evidenziare che le BMP sono tipiche molecole di segnale che stimolano la proliferazione e la differenziazione cellulare sia dell'osso che della cartilagine; le BMPs aiutano l'osso a rigenerarsi inducendo alcuni tipi di tessuti connettivi e altre cellule non specializzate a diventare cellule ossee. La ricerca su tali proteine morfogeniche costituisce un promettente meccanismo per casi importanti di fratture spinali (46).

Questa ricerca, insieme alla caratterizzazione delle *pathway* Wnt-p nella regolazione del modellamento e del rimodellamento dell'osso, ha dato la possibilità di ampliare la conoscenza sulla fisiopatologia del meccanismo di azione degli ormoni e/o dei farmaci sul metabolismo del tessuto osseo.

Pertanto lo stress, determinando un incremento di GC steroidei può interferire indirettamente sull'equilibrio delle *pathway* Wnt-p e BMP e conseguentemente interferisce sull'equilibrio osteoblasti/osteoclasti a favore della riduzione delle cellule osteoblastiche.

Da qui l'importanza di sottolineare il ruolo fondamentale del segnale Wnt/ β -catenina nel tessuto osseo che ha la capacità di indirizzare le cellule staminali in osteoblasti maturi e, di conseguenza, di permettere a tali cellule la replica, la funzione e la sopravvivenza.

Il meccanismo di regolazione di tale segnale è prevalentemente guidato dalla produzione di due antagonisti di Wnt-p:

- a) la sclerostina (*Sclerostin*, Sost);
- b) la proteina 1 Dickkopf-correlata (*Dickkopf-related protein 1*, Dkk1).

Antagonista Sost

L'importanza della presenza dei due antagonisti Dkk1 e Sost nel meccanismo di regolazione del segnale Wnt/ β -catenina è stata evidenziata da studi che hanno riportato che negli osteociti l'espressione di Sost è più evidente rispetto a Dkk1 nella regolazione del segnale Wnt/ β -catenina, in quanto negli osteociti Sost è maggiormente espresso; pertanto, l'espressione di Sost risulta più sensibile a tutti i fattori esogeni e/o endogeni, con conseguente ricaduta sulla differenziazione osteoblastica.

La presenza fisiologica dei GC, il trattamento con gli agenti anti-riassorbimento (es. bisfosfonati, denosumab) e l'avanzare dell'età aumentano l'espressione di Sost negli osteociti che induce l'attivazione del segnale Wnt/ β -catenina necessaria per formare il tessuto osseo. Al contrario, l'eccesso dell'ormone paratiroideo (*Parathyroid hormone*, PTH) e dei GC (dell'eccesso dei GC se ne discuterà in avanti) e la somministrazione di estrogeni determinano il decremento dell'espressione di Sost negli osteociti che blocca l'attivazione del segnale Wnt/ β -catenina. Gli inibitori dei regolatori negativi del meccanismo di segnalazione Wnt/ β -catenina sono potenziali candidati per la prevenzione e il trattamento della perdita ossea; la strategia più promettente è basata sull'uso di anticorpi monoclonali diretti contro Sost, l'unico componente della *pathway* Wnt-p espresso quasi esclusivamente dagli osteociti (47).

Per comprendere l'importanza del meccanismo di regolazione di Sost negli osteociti si deve ricordare che l'osteocita è un ex-osteoblasto, il quale dopo aver secreto la matrice extracellulare rimane intrappolato nella lacuna ossea diventando una cellula quiescente che, in caso di trauma o di frattura ossea o durante la terapia osteoporotica, si libera dalla lacuna ossea riprendendo la sua attività sintetica ritrasformandosi così in un osteoblasto. Essendo l'osteocita la cellula più abbondante del tessuto osseo, ne consegue l'importanza del meccanismo di regolazione indotto da Sost in tali cellule.

È utile evidenziare che gli osteociti, insieme ai pre-osteoblasti, derivano dalle cellule mesenchimali dei tessuti connettivi, mentre gli osteoclasti appartenenti alla linea dei monociti-macrofagi, derivano dalla cellula mesenchimale emopoietica; i pre-osteoblasti per il loro ruolo nel segnale Wnt/ β -catenina sono dotati di capacità proliferativa, che si manifesta sia durante l'accrescimento sia durante la vita adulta, quando si trasformeranno in osteoblasti maturi. I pre-osteoblasti sono cellule giovanili osteoblastiche collocate sulle superfici esterne delle ossa (a livello dello strato interno del periostio) e sul tessuto connettivo lasso che riveste le cavità interne dell'osso; pertanto, per la loro collocazione sono pronte a esercitare la loro funzione di costruire e/o ricostituire il tessuto osseo.

Antagonista Dkk1

Per ciò che riguarda la presenza dell'antagonista Dkk1, ricerche hanno indicato la presenza di una correlazione tra i livelli serici di Dkk1 e la formazione ossea sia nelle varie condizioni patologiche sia durante il trattamento per l'osteoporosi. Si è osservato che, mentre Sost induce l'attivazione del segnale Wnt/ β -catenina risultando un meccanismo importante nella ricostruzione del tessuto osseo, al contrario, Dkk1 induce l'inibizione del segnale Wnt/ β -catenina nella differenziazione degli osteoblasti risultando un meccanismo di base nella perdita ossea. Inoltre, si è anche osservato che il segnale Wnt negli osteoblasti è necessario per promuovere, con la mediazione di BMP, la differenziazione delle cellule pre-osteoblastiche in osteoblasti maturi, mentre il segnale Wnt senza la mediazione di BMP non è in grado di indurre tale differenziazione; Dkk1 inibisce questo processo e può essere un fattore chiave che regola la differenziazione pre-osteoblastica (48).

Pathway TSC22D3

Le pathway TSC22D3 sono una delle vie trascrizionali che vengono stimulate dai GC in quanto tali ormoni, sono capaci di regolare la trascrizione di numerosi geni tra i quali TSC22D3, il gene che trascrive la leucina, cioè un aminoacido cerniera glucocorticoide-indotto (*Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper protein*, GILZ-p) che ha la funzione di mediare e/o regolare molti dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili dell'azione antinfiammatoria e immunosoppressiva dei GC; tale funzione viene espressa non solo nel tessuto osseo, ma in molti altri tessuti (49).

Tra le funzioni mediatrici dei GILZ-p indotte dai GC si evidenzia: la modulazione dell'attivazione di linfociti T, la produzione dell'interleuchina-2 (interlukin-2, IL-2), l'apoptosi e la proliferazione cellulare (50).

Presenza di un eccesso di glucocorticoidi

Da quanto sopra descritto si comprende che la presenza di un eccesso di GC sopprime l'attivazione delle *pathway* Wnt/ β -catenina provocando un decremento della induzione delle cellule osteoblastiche mediante:

- a) l'interferenza sull'espressione di entrambe le famiglie di Sost e Dkk1 a favore di Dkk1;
- b) la soppressione della trascrizione della via TSC22D3 per un meccanismo di feedback negativo.

Tuttavia, l'incremento di CG può indurre danno alla salute dell'osso stimolando anche l'apoptosi degli osteociti e degli osteoblasti sia con l'incremento di molecole pro-apoptotiche, che con la presenza di stress nel reticolo endoplasmatico e di specie reattive dell'ossigeno (*Reactive Oxygen Species*, ROS).

Un altro effetto dovuto ad un eccesso di GC è l'aumento del riassorbimento osseo mediato dall'interferenza sull'espressione genica dell'attivatore osteoclastico, cioè l'attivatore del recettore del fattore nucleare κ B ligando (*Receptor Activator of Nuclear Factor κ B ligand*, RANKL), e dell'inibitore osteoclastico, cioè l'osteoprotegerina (*Osteoprotegerin*, OPG), con l'alterazione del rapporto RANKL/OPG. Il RANKL è una proteina chiave in quanto agisce come segnale primario nella promozione della rimozione ossea poiché si lega con elevata affinità al suo recettore specifico RANK (*Receptor Activator of Nuclear Factor κ B*), presente nei precursori emopoietici osteoclastici del midollo osseo e nella membrana osteoclastica.

In particolare, i GC determinano la riduzione dell'espressione di OPG e l'aumento dell'espressione di RANKL con conseguente prolungamento della durata di vita degli osteoclasti (33). Pertanto, nelle condizioni associate alla perdita di massa ossea vi è uno squilibrio tra RANKL e OPG e, precisamente, si ha un aumento di RANKL rispetto a OPG.

È importante evidenziare che il sistema RANK/RANKL/OPG sta assumendo sempre più rilevanza per la sua interazione non solo con gli ormoni GC ma anche con l'ormone paratiroideo (parathyroid hormone, PTH), vale a dire con il fattore endocrino chiave sistemico che regola l'omeostasi del calcio, e con l'ormone stimolante la tiroide (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH) i cui bassi livelli sierici sono accompagnati da un decremento della massa ossea.

In realtà, il TSH è come un singolo interruttore molecolare capace di controllare sia la formazione che il riassorbimento dell'osso, inibendo rispettivamente o la formazione o la sopravvivenza osteoclastica mediante l'interazione col sistema RANKL/RANK (51).

Pertanto, GC, PTH e TSH attraverso il loro coinvolgimento nell'omeostasi di tale sistema regolano la produzione osteoclastica e, conseguentemente, influenzano lo *status* di salute delle

ossa. L'azione diretta sullo scheletro degli ormoni ipofisari fornisce quindi nuove intuizioni e opportunità terapeutiche per le malattie metaboliche delle ossa, in particolare per l'osteoporosi.

Inoltre, non solo questi fattori endocrini influenzano il benessere del tessuto osseo modulando il sistema RANKL/RANK/OPG, ma anche fattori non endocrini possono esercitare il loro effetto sull'osso influenzando tale sistema. Tra questi:

- le citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina-6 (Interleukin-6, IL-6) e il fattore di crescita o fattore di necrosi tumorale- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α). La iperproduzione di IL-6 e TNF- α , stimolando la produzione osteoclastica, influenzano l'omeostasi ossea, in quanto rappresentano la *network* citochinica dei mediatori finali di RANKL e di PTH. Inoltre, è interessante evidenziare che una iperproduzione di IL-6 e di TNF- α si osserva nel danno intestinale della malattia celiaca, a sostegno della correlazione tra osteoporosi e malattia celiaca (52).
- i farmaci usati per le terapie osteoporotiche come il denosumab (di cui si è già accennato in precedenza) presentano un comportamento sul tessuto osseo opposto a quello mostrato dall'eccesso di GC; il denosumab legandosi al RANKL, determina il suo blocco con conseguente riduzione della formazione e attivazione degli osteoclasti. Ciò riduce la perdita di tessuto osseo e mantiene inalterata la robustezza ossea, riducendo la probabilità del rischio di fratture (53).
- gli alimenti e bevande che contengono la caffeina o gli analoghi della caffeina, possiedono effetti genomici che mostrano vie di espressione simili a quelle descritte per i GC; soprattutto ad alte dosi, la caffeina può stimolare ulteriormente questi steroidi, aggravando il loro effetto negativo sulla perdita di tessuto osseo, sia con la soppressione delle *pathway* Wnt/ β -catenina e la disregolazione della via TSC22D3 sia con la soppressione delle cellule osteoblastiche a favore dell'aumento delle cellule osteoclastiche, mediata dall'interferenza sull'espressione genica di RANKL/OPG (44).

Secondo alcuni studi anche l'alcol assunto in modo cronico e ad alte dosi può generare nell'organismo uno stato di stress con effetti simili alle risposte che l'organismo effettua nei confronti di altri *stressor*.

In questo caso potrebbe innescarsi un meccanismo vizioso indotto dallo stesso alcol che spinge le persone ad assumere altro alcol per alleviare lo stress, per cui tanto più gravi e cronici si presentano gli stimoli stressanti, tanto maggiore è il consumo di alcol.

Il fatto che una persona ricorra a bevande alcoliche in risposta allo stress sembra comunque dipendere da molteplici fattori, come ad esempio il comportamento alimentare abituale di un individuo, l'intensità e il tipo di stimolo stressante, come questo viene percepito e affrontato dall'individui. Per esempio, in alcuni individui anche uno stress moderato può indurre ad una alterazione comportamentale come l'isolamento, l'aggressività, l'aumentata attività motoria, fino alla presenza di ansia; fattori che inducono l'individuo a bere maggiormente instaurando quei meccanismi endocrini e neurocomportamentali di cui si è già parlato (54).

Pertanto, si può riassumere che nella biologia del turnover osseo è essenziale:

- l'equilibrio del sistema RANK/RANKL/OPG citochina; le malattie metaboliche dell'osso sono associate ad alterazioni di questo sistema. Questo è molto importante se consideriamo che il sistema endocrino è finemente in equilibrio con gli altri sistemi organici e qualsiasi stimolo ambientale produttore stress che vanno a interferire con tali ormoni, può

determinare alterazioni pure su altri sistemi che governano, non solo il tessuto osseo, ma anche altri organi e tessuti.

- gli stili di vita non idonei come ad esempio: l'eccesso di caffeina e/o l'abuso di alcol che possono procurare squilibri ormonali, come gli aumenti di GC, che provocano danno al tessuto osseo, soprattutto se associati allo stress.

INDAGINI PER VALUTARE LA PRESENZA DI STRESS

Da quanto descritto appare evidente che il riconoscimento del proprio livello di stress è fondamentale in quanto permette all'individuo stesso di porvi rimedio; tale riconoscimento viene normalmente eseguito attraverso diversi metodi, che vanno dall'adottare sedute psicologiche alla prescrizione di cure farmacologiche specifiche (55).

Esistono poi dei test di laboratorio, come per esempio il prelievo della saliva, per ricercare i livelli bioattivi di due importanti ormoni dello stress come il cortisolo e il deidroepiandrosterone (*DeHydroEpiAndrosterone*, DHEA) prodotti dalle ghiandole surrenali. In particolare, i livelli di cortisolo tendono a rimanere costanti o ad aumentare con il passare degli anni ma, in seguito a stress severo e prolungato, i livelli di cortisolo possono incrementare in maniera drammatica e cronica. Generalmente, i livelli di cortisolo aumentano immediatamente dopo il risveglio e raggiungono il picco dopo circa 30-45 minuti; la presenza di uno stato psicologico alterato influenza soprattutto il livello del cortisolo al risveglio, aumentandolo. Per ciò che riguarda i livelli di DHEA, questi aumentano con lo stress come accade per il cortisolo ma, al contrario di questo, diminuiscono progressivamente con l'età (56).

Un altro metodo di valutazione dello stress è l'analisi del respiro esalato, che rappresenta un'alternativa ai classici test di laboratorio sui fluidi biologici; il test non è invasivo e fornisce risultati in tempo reale. È stato valutato che nel respiro dei soggetti stressati è presente una maggiore concentrazione di ossido di azoto (*Nitrogen Oxide*, NO) (57).

Un'altra interessante metodica per valutare lo stato di benessere generale dell'individuo è la ricerca delle immunoglobuline A (IgA); in particolare, la metodica misura la forma secretoria delle IgA (SIgA), che hanno un ruolo cruciale nell'immunità delle mucose e nei collegamenti tra salute fisica, stress e benessere psicologico in generale.

Generalmente, l'interpretazione dei cambiamenti nelle concentrazioni di SIgA è complessa in presenza di stress a breve termine, mentre l'interpretazione dei cambiamenti nelle concentrazioni di SIgA è più evidente in presenza di stress cronico. Questo porta a dedurre che in presenza di stress cronico le SIgA vengono soppresse, al contrario quando invece lo stress diminuisce si instaura uno stato di benessere e la presenza di SIgA si stabilizza a concentrazioni più elevate. La ricerca delle SIgA è un interessante esempio di come le concentrazioni di tale marcatore fisiologico possano riflettere sia lo stress psicologico che la funzione immunitaria (58).

A titolo informativo si può indicare che i suddetti test trovano applicazione in tutte quelle situazioni patologiche e non, in cui c'è un interesse clinico a evidenziare la presenza di uno stato di stress come:

- a chi conduce ritmi frenetici, ha stili di vita scorretti o sregolati, a chi soffre di crisi d'ansia;
- a chi ha frequente sensazione di stanchezza generale, accelerazione del battito cardiaco, difficoltà di concentrazione, depressione, attacchi di ansia, disturbi del sonno, dolori muscolari, invecchiamento cutaneo precoce.

CONCLUSIONI

L'osteoporosi è una malattia cronico-degenerativa caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, che induce un'aumentata fragilità ossea, con un conseguente aumento del rischio di frattura.

L'osteoporosi può essere primaria, quando non se ne può identificare una causa, o secondaria, quando se ne può identificare una causa; tra le forme secondarie, quella da aumento di GC è la forma più comune. L'osteoporosi associata all'aumento di GC si manifesta indipendentemente dall'età e dal sesso, talvolta anche dopo somministrazione di dosi minime di GC steroidei, anche se il rischio di frattura aumenta con l'età, con la dose e con la durata d'impiego di tali ormoni.

Nonostante se ne conoscano gli effetti secondari, i GC sono frequentemente usati nella pratica clinica a causa delle loro forti proprietà anti-infiammatorie e immunosoppressive. Tra gli effetti indesiderati ha particolare importanza il danno che i GC producono al tessuto osseo, dovuto alla loro capacità di inibire la funzione degli osteoblasti, con la riduzione della formazione di nuovo osso e conseguente squilibrio del turnover osseo (59).

Pertanto, si comprende come l'uso di terapie steroidee debba essere basato su una attenta valutazione di rischio e beneficio, con particolare riferimento al rischio di osteoporosi secondaria, come raccomandato dalle correnti linee guida (38).

Studi hanno dimostrato che negli individui sotto stress di qualunque tipo e/o causa, si ha un incremento di GC, in particolare di cortisolo, che, con un meccanismo di controllo feedback negativo sull'asse HPA, agiscono a ritroso sull'ipotalamo, sulla ghiandola pituitaria per sopprimere il rilascio di CRH e ACTH. In accordo con tale quadro, anche l'esposizione prolungata ad una terapia con GC porta alla soppressione dell'asse HPA con conseguente decremento dei livelli di CRH e ACTH; l'asse HPA riprende a funzionare dopo la cessazione del trattamento (20); tali situazioni si ripercuote, inevitabilmente, sullo stato di salute del tessuto osseo.

Lo stress è un aspetto negativo che si può presentare quotidianamente nella vita di un individuo, determinando alterazioni dell'equilibrio omeostatico sia fisico che mentale. Cause scatenanti dello stress (*stressor*) possono venire sia dall'esterno (sollecitazioni ambientali) che dall'interno (sollecitazioni propri dell'individuo). In questa situazione di stress l'organismo, al fine di contrastare gli *stressor*, mette in atto delle risposte adattative fisiologiche e comportamentali che tendono a ritrovare il proprio *status* per mantenere l'organismo vitale e funzionante; tale risposta adattativa viene chiamata allostasi.

Esistono vari stimoli o sollecitazioni ambientali che risultano stressanti per moltissimi individui e a tutte le età che vanno dall'impegno eccessivo nello studio o nel lavoro, le difficoltà nei rapporti interpersonali, il risiedere in ambienti eccessivamente rumorosi o inquinati, ancora la morte di una persona cara, la mancanza di un'abitazione, il dovere affrontare una malattia o la presenza di un evento naturale.

Per far fronte a molteplici potenziali *stressor*, l'individuo deve sviluppare una efficiente capacità omeostatica; ciò si realizza attraverso l'attività congiunta dell'asse HPA, del CNS, del sistema simpatico-midollare del surrene e del sistema immunitario/proinfiammatorio e di mediatori chimici quali l'adrenalina, i GC (cortisolo) e le citochine (interleuchine) che agiscono su recettori specifici localizzati in organi e apparati differenti (9).

La presenza degli *stressor* è maggiormente sentita se, gli individui sono contemporaneamente stressati e sottoposti a terapie anti-infiammatoria e autoimmunitaria con GC steroidei in quanto si

può avere sia un'interferenza sul risultato delle terapie anti-infiammatoria e/o autoimmunitaria che un aumento del danno alla struttura ossea.

I GC in condizioni di normalità partecipano alla regolazione fisiologica di una varietà di processi che comprendo le risposte immunitarie, la crescita cellulare, lo sviluppo e il metabolismo. Nei processi metabolici, oltre ad aumentare il catabolismo della massa muscolare, incrementano il catabolismo dei tessuti linfatici e dei tessuti connettivi; da questo si comprende come gli aumenti dei GC possano squilibrare tali processi.

I GC interessano il tessuto osseo attraverso diversi meccanismi d'azione che vanno da quelli non genomici mediati dall'interazione dei GC con le membrane biologiche (o attraverso il recettore GR o attraverso interazioni fisicochimiche) (40) a quelli genomici i cui effetti sono valutati se i GC sono presenti in condizioni fisiologiche normali o sono presenti in concentrazioni aumentate; in quest'ultimo caso l'incremento di GC sopprime sia l'attivazione delle *pathway* Wnt/ β -catenina sia la trascrizione della *pathway* TSC22D3; le importanti *pathway* necessarie per il normale sviluppo osseo poiché regolano la differenziazione osteoblastica.

Inoltre, un eccesso di GC produce un incremento del riassorbimento osseo in quanto interferisce sull'espressione genica tra l'attivatore osteoclastico RANKL e l'inibitore osteoclastico OPG cioè sul rapporto RANKL/OPG; in particolare, i GC determinano la riduzione dell'espressione di OPG e l'aumento dell'espressione di RANKL con conseguente prolungamento della durata di vita degli osteoclasti, le cellule deputate al riassorbimento del tessuto osseo (33).

Il GR presente nelle cellule osteoblastiche, determina il blocco dell'inibitore di AC con conseguente aumento dell'attività di tale enzima e successivo incremento di cAMP. L'incremento di cAMP avvia le *pathway* di PKA cAMP-dipendente che modulano l'attività di diverse proteine intracellulari fosforilandole. Uno stato di stress aumenta l'attività dei GC, che bloccano ulteriormente l'inibitore di AC con successivo aumento di cAMP e conseguentemente delle *pathway* di PKA cAMP-dipendente che, nelle cellule osteoblastiche, conduce allo squilibrio del turnover osseo; tale attivazione avviene non solo nelle cellule ossee, ma anche in altri tipi di cellule che presentano i recettori GR (42).

Pertanto si può concludere che, per la prevenzione dell'osteoporosi, adottare uno stile di vita sano ed equilibrato, eliminando per quanto possibile i fattori di stress, può rappresentare una strategia efficace ed economica che ciascun individuo può adottare, insieme ad altri comportamenti virtuosi come l'attività fisica e il controllo della dieta.

ELENCO DEGLI ACRONIMI

AC	<i>Adenyl-Cyclase</i> (adenil-ciclastasi)
ACTH	<i>Adrenocorticotropic Hormone</i> (ormone adrenocorticotropo)
AMP	<i>Adenosine Monophosphate</i> (adenosina monofosfato)
BMPs	<i>Bone Morphogenetic Proteins</i> (proteine morfogeniche delle ossa)
BMSCs	<i>Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells</i> (cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo)
cAMP	<i>Adenosine Cyclic Monophosphate</i> (adenosina monofosfato ciclica)
CNS	<i>Central Nervous System</i> (sistema nervoso centrale)
CRF	<i>Corticotropin Releasing Factor</i> (fattore di rilascio della corticotropina)
CRFR1	<i>CRF1-receptor</i> (recettore CRF1)
CRFR2	<i>CRF2-receptor</i> (recettore CRF2)
CRH	<i>Corticotropin Hormone</i> (ormone corticotropico)
DHEA	<i>DeHydroEpiAndrosterone</i> (deidroepiandrosterone)
Dkk1	<i>Dickkopf-related protein 1</i> (proteina 1 Dickkopf-correlata)
ES	<i>Endocrine System</i> (sistema endocrino)
GABA	γ -aminobutyric acid (acido γ -amminobutirrico)
GC	<i>Glucocorticoid</i> (glucocorticoidi)
GILZ-p	<i>Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper-protein</i> (proteina cerniera glucocorticoide-indotta)
GR	<i>Glucocorticoid Receptor</i> (recettore glucocorticoide)
HPA	<i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal</i> (asse ipotalamo-ipofisi-surrene)
IL-6	<i>InterLeukin-6</i> (interluchina-6)

OPG	<i>OsteoProteGerin</i> (osteoprotegerina)
PDE	<i>PhosphoDiEsterase</i> (fosfodiesterasi)
PKA	<i>Protein Kinase A</i> (proteina chinasi A)
PTH	<i>ParaThyroid Hormone</i> (ormone paratiroideo)
RANK	<i>Receptor Activator of Nuclear Factor κ B</i> (attivatore del recettore del fattore nucleare κ B)
RANKL	<i>Receptor Activator of Nuclear Factor κ B ligand</i> (attivatore del recettore del fattore nucleare κ B ligando)
RUNX2	<i>Runt-related transcription factor-2</i> (fattore-2 di trascrizione Runt-correlato)
SIgA	<i>secretory IgA</i> (forma secretoria delle IgA)
Sost	<i>Sclerostin</i> (sclerostina)
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i> (fattore di necrosi tumorale- α)
TSST	<i>Trier Social Stress Test</i> (test di prova sociale)
Wnt-p	<i>Wingless-type proteins</i> (proteina Wnt)

BIBLIOGRAFIA

1. Tyrer P. Recent advances in the understanding and treatment of health anxiety. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20:49.
2. Bentur OS, Sarig G, Brenner B, Jacob G. Effects of acute stress on thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44:662-68.
3. Weinerman S, Usera GL. Antiresorptive therapies for osteoporosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27:555-60.
4. Cohen A. Premenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46:117-33.
5. Villa JC, Gianakos A, Lane JM. Bisphosphonate treatment in osteoporosis: optimal duration of therapy and the incorporation of a drug holiday. *HSS J.* 2016;12:66-73.
6. Alghadir AH, Gabr SA, Al-Eisa E. Physical activity and lifestyle effects on bone mineral density among young adults: sociodemographic and biochemical analysis. *J Phys Ther Sci.* 2015;27:2261-70.
7. Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol.* 2008;14:498-505.
8. Stazi AV. Micronutrient deficiencies in osteoporosis. *Minerva Med.* 2013;104:455-69.
9. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):374-81.
10. Shah RB. Impact of collaboration between psychologists and dermatologists: UK hospital system example. *Int J Womens Dermatol.* 2017;4:8-11.
11. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20:31-40.
12. Owens OL, Beer JM, Reyes LI, Gallerani DG, Myhren-Bennett AR, McDonnell KK. Mindfulness-based symptom and stress management Apps for adults with chronic lung disease: systematic search in App stores. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018;6:e124.
13. Bentur OS, Sarig G, Brenner B, Jacob G. Effects of acute stress on thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2018; 44(07): 662-8.
14. Munakata M. Clinical significance of stress-related increase in blood pressure: current evidence in office and out-of-office settings. *Hypertens Res.* 2018;41(8):553-69.
15. Pandey AK, Gupta A, Tiwari M, Prasad S, Pandey AN, Yadav PK, Sharma A, Sahu K, Asrafuzzaman S, Vengayil DT, Shrivastav TG, Chaube SK. Impact of stress on female reproductive health disorders: Possible beneficial effects of shatavari (*Asparagus racemosus*). *Biomed Pharmacother.* 2018;103:46-9.
16. Kalmbach DA, Anderson JR, Drake CL. The impact of stress on sleep: Pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders. *J Sleep Res.* 2018;27:e12710.
17. Jannini EA, Moretti C, Fabbri A, Gnessi L, Isidori A. Neuroendocrinologia dello stress. *Caleidoscopio Italiano* 1988;33.
18. Van Hedger K, Bershada AK, de Wit H. Pharmacological challenge studies with acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;85:123-33.

19. Pozzi F. Stress, regolazione neuroendocrina e farmaci antidepressivi. *Psichiatria e Psicoterapia analitica*. 2002;2:91-99.
20. Leong SH, Shander S, Ratnasingam J. Predicting recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after prolonged glucocorticoid use. *Endocr Pract*. 2018;24:14-20.
21. Deussing JM, Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response. *Physiol Rev*. 2018;98:2225-86.
22. Bangasser DA, Wiersielis KR. Sex differences in stress responses: a critical role for corticotropin-releasing factor. *Hormones (Athens)*. 2018;17:5-13.
23. Chow CC, Simons SS Jr. An approach to greater specificity for glucocorticoids. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:76.
24. Radhakutty A, Burt MG. Management of endocrine disease: Critical review of the evidence underlying management of glucocorticoid-induced hyperglycaemia. *Eur J Endocrinol*. 2018;179: R207-R218.
25. Kermani TA, Warrington KJ. Prognosis and monitoring of giant cell arteritis and associated complications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14:379-88.
26. Drucis M, Irga-Jaworska N, Myśliwiec M. Steroid-induced diabetes in the paediatric population. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;2018:136-39.
27. Woods CP, Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Glucocorticoids and non-alcoholic fatty liver disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;154:94-103.
28. Monostory K, Dvorak Z. Steroid regulation of drug-metabolizing cytochromes P450. *Curr Drug Metab*. 2011;12:154-72.
29. Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and skeletal muscle. *Adv Exp Med Biol*. 2015;872:145-76.
30. Sevilla LM, Pérez P. Roles of the glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in skin pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7).
31. Ismail MF, Lavelle C, Cassidy EM. Steroid-induced mental disorders in cancer patients: a systematic review. *Future Oncol*. 2017;13:2719-31.
32. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. *Osteoporos Int*. 2019;30:1145-56.
33. Komori T. Glucocorticoid signaling and bone biology. *Horm Metab Res*. 2016;48:755-63.
34. Morgan C, Costello RE, Ray DW, Dixon WG. How do glucocorticoids used in rheumatic disease affect body weight? A narrative review of the evidence. *Arthritis Care Res*. 2020;72(4):489-97. doi: 10.1002/acr.23879.
35. Jannini EA, Moretti C, Fabbri A, Gnessi L, Isidori A. Neuroendocrinologia dello stress. *Caleidoscopio Italiano*. 1988;33.
36. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018;61:7-16.
37. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med*. 2011;365:62-70.
38. Colangelo L, Biamonte F, Pepe J, Cipriani C, Minisola S. Understanding and managing secondary osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14:111-22.

39. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - New mechanisms for old drugs. *N.Engl J Med.* 2005, 353:1711-1723.
40. De Nijs RNJ. Osteoporosi indotta da glucocorticoidi: revisione della fisiopatologia e delle opzioni terapeutiche. *Minerva Medica.* 2008;99:23-43.
41. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: A review of glucocorticoid pharmacology and bone health. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1-9.
42. Rangarajan PN, Umesono K, Evans RM. Modulation of glucocorticoid receptor function by protein kinase A. *Mol Endocrinol.* 1992;6:1451-7.
43. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: A review of glucocorticoid pharmacology and bone health. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1-9.
44. Stazi AV. La caffeina come possibile fattore di rischio nell'aumento dell'osteoporosi. *Rivista Italiana di Nutrizione e Metabolismo* 2019;3(4):3-12.
45. Föcking M, Schmiegelt D, Trapp T. Caffeine-mediated enhancement of glucocorticoid receptor activity in human osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;337:435-39.
46. Lowery JW, Rosen V. Bone morphogenetic protein-based therapeutic approaches. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(4).
47. Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ β -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2013;93:121-32.
48. Qiang YW, Barlogie B, Rudikoff S, Shaughnessy JD Jr. Dkk1-induced inhibition of Wnt signaling in osteoblast differentiation is an underlying mechanism of bone loss in multiple myeloma. *Bone.* 2008;42:669-80.
49. Leigh R, Mostafa MM, King EM, Rider CF, Shah S, Dumonceaux C, Traves SL, McWhae A, Kolisnik T, Kooi C, Slater DM, Kelly MM, Bieda M, Miller-Larsson A, Newton R. An inhaled dose of budesonide induces genes involved in transcription and signaling in the human airways: enhancement of anti- and proinflammatory effector genes. *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4.
50. Ronchetti S, Migliorati G, Riccardi C. GILZ as a mediator of the anti-inflammatory effects of glucocorticoids. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:170.
51. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2010;47:181-95.
52. Stazi AV, Trecca A, Biagino Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterology.* 2008;14:498-505.
53. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Devchand P, Spadafora S, Smith J, Fan M, Jun S. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4875-82.
54. Volpicelli JR. Uncontrollable events and alcohol drinking. *Br J Addict.* 1987;82:381-92.
55. Van Hedger K, Bershada AK, de Wit H. Pharmacological challenge studies with acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;85:123-33.
56. Boggero IA, Hostinar CE, Haak EA, Murphy MLM, Segerstrom SC. Psychosocial functioning and the cortisol awakening response: Meta-analysis, P-curve analysis, and evaluation of the evidential value in existing studies. *Biol Psychol.* 2017;129:207-30.

57. Tonacci A, Sansone F, Pala AP, Conte R. Exhaled breath analysis in evaluation of psychological stress: A short literature review. *Int J Psychol.* 2019;54(5):589-97.
58. Staley M, Connors MG, Hall K, Miller LJ. Linking stress and immunity: Immunoglobulin A as a non-invasive physiological biomarker in animal welfare studies. *Horm Behav.* 2018;102:55-68.
59. Il trattamento dell'osteoporosi da glucocorticoidi: recenti acquisizioni. De Martino AV, Lisi S, Sisto M, D'Amore M. *Recenti Prog Med.* 2010;101:330-2.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di aprile 2020*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, aprile 2020