

# OBESITÀ E MALATTIA RENALE: UN "GRASSO" PROBLEMA DI SALUTE PUBBLICA



## Dr. Filippo Mangione

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto

Fondazione IRCCS

Policlinico San Matteo

27100 Pavia

✉ e-mail: filippo\_mangione@tin.it

Negli ultimi anni l'incidenza di malattia renale cronica (CKD) è significativamente aumentata nei Paesi industrializzati, tanto da configurare una reale epidemia e un grave problema di salute pubblica. Tra i fattori potenzialmente responsabili di questo *trend* è emersa, tra gli altri, l'obesità. Quale sia il "peso" reale di questa condizione complessa è tuttavia ancora dubbio.

Dal punto di vista epidemiologico la relazione tra malattia renale ed obesità sembra essere piuttosto forte. Esiste, infatti, una discreta concordanza in diversi studi sull'aumento continuo di rischio di CKD all'aumento dell'indice di massa corporea (BMI) indipendentemente dalle comorbidità che

spesso accompagnano l'obesità (diabete mellito e ipertensione in *primis*). Molte di queste evidenze derivano da studi retrospettivi su pazienti con *end-stage renal disease* (ESRD) (1), o trasversali. Tuttavia, un recente *report* prospettico (2) contrasta con queste conclusioni: dopo un *follow-up* di oltre 18 anni, la relazione tra lo sviluppo di CKD e BMI basale non appare indipendente in un'analisi multivariata, ma mediata dai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali.

D'altro canto, è nota da tempo l'associazione tra obesità e glomerulopatia proteinurica, in forma di glomerulosclerosi focale e segmentale (GSFS). Questa entità è stata inizialmente descritta in serie autoptiche ed in popolazioni selezionate di pazienti grandi obesi e nefrosici; tuttavia nulla era noto riguardo all'eventuale presenza di alterazioni istologiche sub-cliniche. Un recente studio di Serra et al. (3) ha il grande pregio di indagare dal punto di vista istologico quasi 100 pazienti con obesità patologica (BMI >40) ma nessun segno di malattia renale (eGFR >60 mL/min, albuminuria <500 mg/24 ore), mediante biopsia renale eseguita in corso di intervento di chirurgia bariatrica. Gli obesi mostravano un'incidenza di espansione e proliferazione mesangiale, ipertrofia podocitaria e glomerulomegalia significativamente maggiore rispetto a 40 biopsie di controllo di pazienti non obesi. È però evidente come queste lesioni siano del tutto aspecifiche, oltre che scarsamente obiettivabili; inoltre è difficile prevederne l'evoluitività e quindi il significato clinico a lungo termine. A sostegno di queste perplessità, non erano evidenti differenze significative nel grado delle lesioni tubulo-interstiziali e vascolari tra obesi e non obesi. È però degno di nota che i soggetti obesi presentavano una maggiore percentuale di glomeruli obsoleti (4.7% vs 1.4% nei controlli) e che in una significativa percentuale (5.3%) di pazienti obesi asintomatici era presente una franca GSFS, la cui prognosi negativa è ben nota. L'incidenza di tutte le lesioni istologiche osservate era indipendente da comorbidità quali ipertensione arteriosa e diabete. Curiosamente, non c'era nessuna correlazione tra le lesioni istologiche e la durata dell'obesità. Questo è in apparente disaccordo con quanto è risultato da uno studio epidemiologico sul rischio di ESRD (1): tuttavia è chiaro che il disegno dello studio di Serra non consente di estrapolare conclusioni su un simile *outcome*.

Lo studio di Serra ha anche il pregio di evidenziare un ruolo centrale del podocita nella glomerulopatia sub-clinica degli obesi. Lo studio ultrastrutturale ha rilevato ipertrofia, occasionali fenomeni di vacuolizzazione, di fusione pedicellare e di alterazioni del citoscheletro. Queste alterazioni sono comuni ad una varietà di glomerulopatie proteinuriche, compresa la GSFS degli obesi. Recentemente, è stata rinvenuta una correlazione inversa tra adiponectina e albuminuria sia nell'uomo obeso sia in modelli sperimentali murini (4). Bassi livelli di adiponectina, quali quelli che si ritrovano nell'obesità viscerale soprattutto in soggetti Afro-Americani, promuovono alterazioni del citoscheletro dei podociti, compresa la fusione dei pedicelli; inducono stress ossidativo e aumentano la permeabilità glomerulare all'albumina. Queste alterazioni vengono corrette dalla somministrazione di adiponectina esogena in topi *knockout*, prospettando in tal modo un potenziale ruolo degli ormoni del tessuto adiposo nella regolazione della funzione podocitaria (4).

In conclusione, l'obesità rappresenta senza dubbio un fattore di rischio per lo sviluppo di CKD, sia per se, sia attraverso la modulazione dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali. È necessario però ricordare che anche in assenza di questi ultimi si realizzano alterazioni funzionali emodinamiche (5) e persino istologiche (3) che rappresentano un substrato per l'azione di comorbidità nefrolesive e che conducono ad una malattia renale progressiva. L'epidemia mondiale di obesità, unitamente alla riduzione dell'età media in cui questa insorge, deve condurre a misure di prevenzione primaria a livello della popolazione in cui il nefrologo deve avere un ruolo centrale. D'altro canto è necessario che il nefrologo inizi a considerare il paziente obeso alla stregua del soggetto diabetico e/o iperteso, promuovendo attivamente misure di *screening* in collaborazione con gli altri specialisti.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ejerblad E, Foreb CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1695-702.
2. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, et al. Overweight, obesity and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008. (Epub ahead of print).
3. Serra A, Romero R, Lopez D, et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int* 2008; 73: 947-55. Epub 2008 Jan 23.
4. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 1645-56.
5. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F817-22.