

FEGATO, RENE E CUORE NELL'OBESITÀ: TRE ORGANI NELLA STESSA BARCA (PER NON PARLARE DEL GRASSO)



Dr. Cataldo Abaterusso

Divisione Clinicizzata di Nefrologia

Università degli Studi

Verona

✉ e-mail: cataldo.abaterusso@univr.it

L'obesità, in forte incremento nei paesi industrializzati soprattutto nei soggetti oltre 60 anni, agisce da moltiplicatore del rischio cardiovascolare proprio nell'anziano in cui maggiore è il carico di patologia cronica renale (CKD), cardiaca, vascolare oltre che di diabete mellito di tipo 2 e ipertensione. Si ritiene che l'obesità abbia un ruolo rilevante nella patogenesi della malattia renale cronica proprio per la sua associazione con fattori favorevoli al rischio cardiovascolare. Inoltre l'obesità sembra avere un ruolo diretto

nella patogenesi di proteinuria e CKD. Hsu et al. (1) hanno evidenziato che il rischio di sviluppare uremia è circa 3 volte maggiore per i soggetti in sovrappeso o obesi anche dopo aggiustamento per tutti i fattori demografici e di comorbidità. D'altro canto sembra che la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), ritenuta da alcuni come l'espressione epatica della sindrome metabolica (SM), sia coinvolta nello sviluppo e progressione di CKD grazie alle sue strette relazioni con SM e obesità. Uno studio condotto su 2103 pazienti con diabete mellito di tipo 2, dimostra che soggetti con evidenza ecografica di steatosi epatica presentano una più alta prevalenza di CKD, indipendentemente dai fattori di rischio noti, inclusi i componenti della SM (2). La relazione tra danno epatico e renale emerge anche in ampi studi di popolazione che hanno utilizzato l'incremento di enzimi epatici (γ GT) quali *marker* indiretti di NAFLD (3). Poiché γ GT è responsabile del catabolismo di uno dei principali antiossidanti, il glutatione, e ESRD è strettamente associata a stress ossidativo e complicanze cardiovascolari, Zoccali et al. hanno ipotizzato una relazione tra γ GT e mortalità in ESRD e dimostrato che l'incremento di γ GT si associava ad un aumento della mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari, suggerendo un coinvolgimento di questo enzima nei complessi meccanismi di stress ossidativo (4).

Una recente *review* di Ix et al. (5) propone una panoramica sui meccanismi patogenetici che vedono coinvolti nefropatia, steatosi epatica ed obesità. In particolare gli Autori focalizzano l'attenzione sulla relazione tra rene, fegato e grasso attraverso almeno due proteine plasmatiche: adiponectina e fetuina A. I livelli sierici di fetuina-A, potente promotore di insulino-resistenza sia a livello epatico che muscolare, sono aumentati in presenza di NAFLD e si riducono già dopo un breve periodo di dieta e incremento dell'attività fisica. Adiponectina, proteina di origine epatocitaria, legandosi ai suoi recettori (AdipoR1 e AdipoR2) stimola rispettivamente la via del sensore energetico intracellulare 5'-AMP *activated protein kinase* (AMPK) e la via dei PPAR- α . Obesità e ipertrigliceridemia si associano a livelli sierici aumentati di fetuina A e ridotti di adiponectina. L'aumento di fetuina A sopprime specificamente l'espressione di mRNA per adiponectina. In presenza di normale o elevata disponibilità di energia, l'attività di AMPK è ridotta mentre è stimolata la sintesi proteica cellulare. L'inattivazione cronica di AMPK causata da eccesso di disponibilità energetica potrebbe spiegare l'effetto diretto dell'obesità sul rene. Infatti, in condizioni basali AMPK è aumentata nel podocita, mentre la sua soppressione causa ipertrofia cellulare con fusione dei pedicelli, ma anche espansione del mesangio e comparsa di proteinuria. La restrizione calorica, l'aumento dell'attività fisica e farmaci insulino-sensibilizzanti (es. i glitazoni) sono in grado di ridurre il livello di fetuina A, aumentare adiponectina e stimolare AMPK rallentando la progressione delle nefropatie e la comparsa di malattie cardiovascolari. La relazione tra fetuina A e adiponectina rappresenta una intrigante chiave di interpretazione delle relazioni pericolose che intercorrono tra fegato e tessuto adiposo e propone una nuova prospettiva sul legame patogenetico tra fegato, cuore e rene nell'obesità.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-years follow-up. *Ann Intern Med* 2009; 169: 21-8.
2. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008; 51: 444-50.
3. Targher G, Kendrick J, Smits G, Chonchol M. Relationship between serum gamma-glutamyltransferase and chronic kidney disease in the United States adult population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009.
4. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C. Gammaglutamyltransferase in ESRD as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality: another facet of oxidative stress burden. *Kidney Int Suppl* 2008; 111: S64-6.
5. Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 406-12.