

Fegato e metabolismo lipidico

Le differenze di genere nelle malattie metaboliche, in particolare nella NAFLD, sono oggi oggetto di ricerca. Studi sul recettore degli estrogeni alfa epatico suggeriscono che possa essere considerato un potenziale target per lo sviluppo di terapie farmacologiche che possano contrastare in modo sesso-specifico lo sviluppo della NAFLD

Sara Della Torre - Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (DISFARM) - Università degli Studi di Milano

Tra le malattie metaboliche, la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), una sindrome caratterizzata da un eccessivo accumulo di trigliceridi nel fegato, ha raggiunto proporzioni epidemiche e rappresenta un crescente problema di salute pubblica a causa della sua forte associazione con diverse patologie extra-epatiche, incluse quelle cardiovascolari¹. L'incidenza della NAFLD è stimata attorno al 30% nella popolazione generale e prossima al 90-95% negli obesi. Diversi altri fattori possono favorire lo sviluppo della NAFLD, inclusi alcuni polimorfismi genetici, l'eccessivo consumo di cibo, lo stile di vita, l'età.

► NAFLD e differenze di genere

La NAFLD ha un'incidenza 2-3 volte maggiore negli uomini rispetto alle donne in età fertile; tuttavia, con la menopausa tale differenza viene a perdersi, suggerendo che gli estrogeni abbiano un ruolo protettivo. Nonostante l'incidenza, lo sviluppo e la progressione delle patologie a carico del fegato differiscano tra i due sessi, la nostra conoscenza dell'entità del dimorfismo sessuale epatico nella fisiopatologia rimane molto limitata. Le ragioni di ciò sono riconducibili a: la scarsità di studi preclinici e clinici che includano entrambi i sessi; le limitate e parzialmente fuorvianti conclusioni di alcuni studi che non tengono in considerazione l'effetto degli ormoni sessuali o li escludono a priori ritenen-

doli - per assurdo - potenziali "effetti confondenti" visione frammentaria e incompleta dell'entità delle differenze sessuali, conseguenza di disegni sperimentali che non condividono protocolli comuni o non raggiungono una significatività statistica a causa del basso numero di campioni analizzati². Questa limitata comprensione della natura del dimorfismo sessuale epatico e del contributo specifico degli estrogeni, ad oggi ha impedito lo sviluppo di terapie sesso-specifiche utili a prevenire/limitare malattie epatiche come la NAFLD.

► Recettore degli estrogeni alfa

Studi condotti nel nostro laboratorio di ricerca hanno dimostrato la rilevanza del recettore degli estrogeni alfa (ER α) nella regolazione del metabolismo epatico femminile: nel fegato della femmina, ER α agisce come un sensore dello stato ormonale e nutrizionale (degli amminoacidi, in particolare) e modula il metabolismo epatico al fabbisogno energetico delle differenti fasi riproduttive, contribuendo al dimorfismo sessuale epatico. La mancata attivazione di ER α epatico da parte degli estrogeni in un modello murino di menopausa chirurgica (ovariectomia) causa un aumento del deposito di lipidi nel fegato, riproducendo l'aumentata incidenza della NAFLD che si riscontra nelle donne in post-menopausa. A partire da queste evidenze, abbiamo ipotizzato che ER α epatico possa ave-

re un ruolo sesso-specifico nel contrastare lo sviluppo di NAFLD in un modello murino di obesità indotta da dieta. Per valutare questa ipotesi, topi maschi e femmina controllo e LERKO (che non esprimono ER α nel fegato) sono stati alimentati per 16 settimane con una dieta controllo o con una dieta arricchita in grassi³.

Le analisi effettuate hanno dimostrato che, contrariamente ai maschi, le femmine sono in grado di contrastare l'eccessiva assunzione di lipidi, inibendo l'assorbimento e la sintesi lipidica e stimolando l'ossidazione degli acidi grassi, prevenendo così l'accumulo di lipidi nel fegato. Tale prerogativa sesso-specifica dipende fortemente dall'azione di ER α epatico, la cui assenza porta ad un significativo deposito di lipidi nel fegato delle femmine LERKO3. Nei maschi, l'assenza di ER α è responsabile di alterati livelli di lipidi circolanti³ che potrebbero favorire lo sviluppo di aterosclerosi e patologie CV. I risultati suggeriscono che ER α epatico possa essere considerato un potenziale target per lo sviluppo di terapie che possano contrastare o limitare in modo sesso-specifico lo sviluppo della NAFLD, così come delle patologie CV ad essa associate.

BIBLIOGRAFIA

1. *Nat Med* 2018; 24: 908-22.
 2. *Biol Sex Differ* 2017; 8:22.
 3. *Mol Metab* 2020; 32: 97-108.
- Articolo pubblicato anche in "Newsletter Medicina di genere" 2021