

Il fegato come organo endocrino

12

Giovanni De Pergola, Roberta Zupo

SECREZIONE DI PROTEINE: IL RUOLO DELLE "EPATOCCHINE"

Il fegato è l'organo dotato della maggiore capacità di sintesi proteica, ma soltanto recentemente è stata evidenziata la grande capacità epatica di sintetizzare proteine secretorie.¹ Studi di proteomica hanno mo-

strato che le proteine sintetizzate nell'uomo sono circa 10.200, e il 40% di quelle sintetizzate nel fegato sono secrete.^{1,2} Considerando che il fegato contiene il 25% circa della gittata cardiaca, esso fornisce una quantità significativa di sangue e di fattori secretori che vengono redistribuiti tra gli altri tessuti. Pertanto, il fegato è un organo importante per le comunicazioni intertessuti.

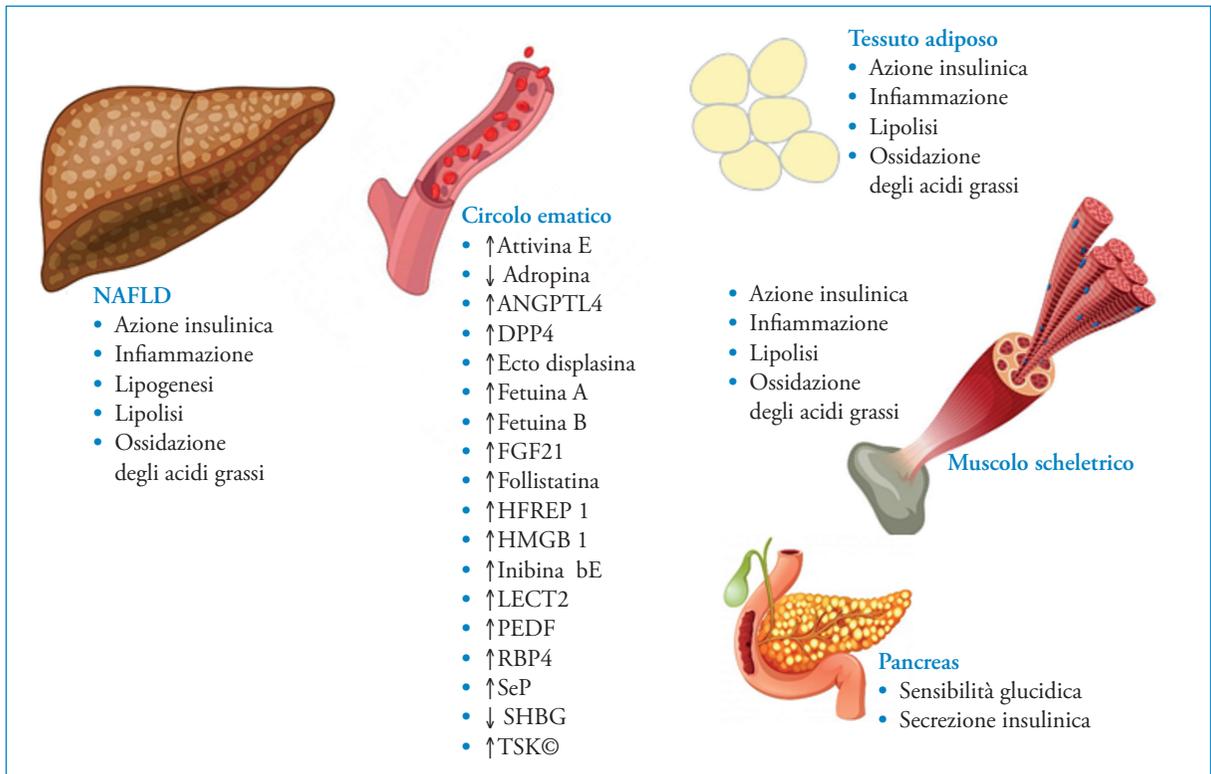


FIG. 12.1. Processi metabolici generali influenzate dalle epatocchine nella NAFLD. La secrezione epatica di varie proteine è alterata nella NAFLD e specifiche proteine possono influenzare la risposta biologica all'insulina. Nel tessuto adiposo e nel muscolo scheletrico, molte epatocchine condizionano alcune vie metaboliche coinvolte nella infiammazione, nel rapporto tra lipogenesi e lipolisi e nell'ossidazione degli acidi grassi, che possono promuovere insulino-resistenza. Ancora, alcune epatocchine influenzano la secrezione insulinica da parte delle cellule β del pancreas, che a sua volta può influenzare indipendentemente la captazione periferica del glucosio e il suo metabolismo.

TAB. 12.I. Associazione tra epatochine, NAFLD e insulino-resistenza.

Epatochina	Gene (topo/uomo)	Massa molecolare (kDa)	Espressione nella NAFLD	Contributo alla NAFLD
Attivina E	Inhbe/INHBE	~22a	Aumentata	Riduce la steatosi
Adropina	Enho/ENHO	5	Ridotta	Sopprime la lipogenesi
ANGPTL4	Angptl4/ANGPTL4	45	Aumentata	Promuove l'accumulo lipidico epatico
DPP4	Dpp4/DPP4	~30	Aumentata	Aumenta il CD36 del fegato, probabilmente per aumentare l'accumulo dei lipidi
Ectodisplasin	EDA	~46	Aumentata	Sconosciuto
Fetaina A	Ashg/ASHG	~67	Aumentata	Sconosciuto
Fetaina B	Fetub/FETUB	~60	Aumentata	Sconosciuto
FGF21	Fgf21/FGF21	~23	Aumentata	Aumenta l'ossidazione dei lipidi nel fegato, riducendo i lipidi epatici; diminuisce la lipolisi del tessuto adiposo, riducendo la disponibilità di lipidi per il fegato
Follistatina	Fst/FST	38	Aumentata	Promuove la produzione di citochine infiammatorie e può favorire la fibrosi
HFREP1	Fgl1/FGL1	36	Aumentata	Aumenta la lipogenesi attraverso l'attivazione di ERK1/2 e promuove la NAFLD
HMGB1	Hmgb1/HMGB1	30	Aumentata	Non ancora chiaro; il blocco di HMGB1 protegge dalla NAFLD
Inibina β E	In β e	39	Aumentata con l'obesità	Sconosciuto
LECT2	Lect2/LECT2	16	Aumentata	Sconosciuto
PEDF	Serpinf1/SERPINF1	50	Aumentata	Interagisce con ATGL, aumentando la lipolisi, mentre la sua ablazione promuove la steatosi epatica
RBP4	Rbp4/RBP4	21	Aumentata	Sconosciuto
SeP	Selenop/SELENOP	~60	Aumentata	Sconosciuto
SHBG	Shbg/SHBG	95	Ridotta	Sopprime la lipogenesi nel fegato, esacerba la steatosi
TSK	Tsku/TSKU	~40	Aumentata	Promuove la steatosi e la NASH

Epatochine, NAFLD e insulino-resistenza

La steatosi epatica non alcolica (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) è una condizione caratterizzata dall'accumulo di grasso nel fegato in assenza di un eccessivo introito di alcol e di altre cause di steatosi epatica. La quantità di lipidi nel fegato è il risultato di un equilibrio tra l'arrivo di lipidi al fegato e la loro captazione, sintesi, ossidazione e secrezione come lipoproteine a bassissima densità (*very-low-density lipoprotein*, VLDL).¹ Eventuali alterazioni dell'equilibrio

di uno o più di tali processi possono promuovere la steatosi epatica, che altera la secrezione di epatochine e il metabolismo degli acidi grassi, inducendo infiammazione e insulino-resistenza in altri tessuti. In questo articolo sono elencate tutte le epatochine secrete dal fegato e che sono coinvolte nel controllo del metabolismo lipidico e dell'azione insulinica. Inoltre, sono descritti gli effetti della NAFLD sulla produzione di tali proteine.¹ La **Tabella 12.I** elenca i geni che producono le epatochine, la loro massa molecolare, le loro variazioni nella NAFLD, e il loro

Contributo alla tolleranza al glucosio/resistenza all'insulina	
	La sovraespressione dell'attivina E previene l'intolleranza al glucosio indotta dalla dieta nei roditori, sconosciuta negli esseri umani
	Migliora la sensibilità all'insulina; stimola la segnalazione dell'insulina nel muscolo scheletrico
	Risultati contrastanti: (1) migliora la sensibilità all'insulina diminuendo la produzione epatica di glucosio; (2) causa resistenza all'insulina nel fegato, nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo
	Riduce i livelli delle incretine e compromette la secrezione di insulina
	Induce la resistenza all'insulina nel muscolo scheletrico attraverso l'attivazione di JNK
	Promuove la resistenza all'insulina nel fegato attraverso lo stress del reticolo endoplasmatico (ER) e l'attivazione di JNK; inibisce il recettore dell'insulina nel muscolo scheletrico; è un ligando per TLR4, che promuove la resistenza all'insulina mediata dai lipidi nel tessuto adiposo
	Promuove la resistenza all'insulina nei miociti/epatociti; e compromette la tolleranza al glucosio
	Migliora la sensibilità all'insulina, in quanto riduce gli acidi grassi nel sangue; stimola la secrezione di insulina delle beta cellule pancreatiche
	Sconosciuto
	Causa resistenza all'insulina nel muscolo scheletrico attraverso l'attivazione di JNK
	Sconosciuto; tuttavia, HMGB1 attiva TLR4 e causa infiammazione negli epatociti che potrebbero compromettere la sensibilità all'insulina
	Sconosciuto
	Promuove la resistenza all'insulina nel muscolo scheletrico attraverso l'attivazione di JNK; inibisce il segnale di insulina attraverso la fosforilazione della serina/treonina di IRS1
	Promuove la resistenza all'insulina nel muscolo scheletrico attraverso l'attivazione di JNK.
	La sovraespressione nel fegato non altera l'omeostasi del glucosio o la sensibilità all'insulina; la sovraespressione su tutto il corpo causa resistenza all'insulina attivando JNK e TLR4
	Causa resistenza all'insulina nel muscolo scheletrico e nel fegato; inibisce il recettore dell'insulina; compromette la secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas
	Sconosciuto
	Associato alla resistenza all'insulina di tutto il corpo

eventuale contributo alla NAFLD all'insulino-resistenza e all'alterata tolleranza al glucosio. La **Figura 12.1** descrive le modificazioni inerenti le epatochine in presenza di NAFLD. I dati disponibili permettono di ipotizzare un *crossstalk* fegato-muscolo.

Attivina E

L'attivina E afferisce alla famiglia delle TGF β .¹ I topi che sovraesprimono il suo gene sono resistenti all'incremento ponderale per maggiore espressione delle

proteine termogeniche nel tessuto adiposo² e hanno una migliore tolleranza al glucosio.¹ A fronte di tali dati, l'attivina E aumenta nel fegato e nel siero dei pazienti con obesità e NAFLD,¹ probabilmente come meccanismo di compenso.

Adropina

La somministrazione acuta di adropina riduce l'espressione dei geni associati alla lipogenesi e aumenta il segnale insulinico attraverso un incremento della

traslocazione del GLUT4 nel sarcolemma del muscolo scheletrico e l'attivazione della piruvato deidrogenasi.¹ Lo stabile aumento della secrezione di adipina aumenta la sensibilità insulinica e sopprime la steatosi epatica. Nell'uomo, la sua espressione si riduce in risposta a una maggiore disponibilità epatica di lipidi, e i livelli sierici di adipina sono più bassi nei pazienti con obesità e diabete tipo 2.³ La normalizzazione dei livelli di adipina nel fegato o nel sangue dei pazienti con obesità potrebbe rappresentare un approccio terapeutico per la NAFLD e l'insulino-resistenza.

Angiopietin-like protein 4

L'angiopietina-simile 4 (*angiopietin-like protein 4*, ANGPTL4) è secreta sia dal fegato sia dal tessuto adiposo, dove incrementa la lipolisi e sopprime l'attività della lipoprotein lipasi.¹ Questi fenomeni inducono un aumento dei livelli circolanti degli acidi grassi liberi e dei trigliceridi, e l'accumulo di lipidi nel fegato e nel muscolo.¹ Nell'uomo, gli individui con deficit della funzione dell'ANGPTL4, in quanto eterozigoti o omozigoti per la variante E40K del gene *Angptl4*, hanno bassi livelli plasmatici di trigliceridi.¹ L'ANGPTL4 amplifica l'inibizione della gluconeogenesi epatica mediata da insulina e, nell'uomo, i suoi livelli circolanti correlano con la sensibilità insulinica.¹ Tuttavia, tali risultati non sono stati confermati nel topo.

Dipeptidil peptidasi-4

La dipeptidil peptidasi-4 (DPP4) è un enzima secreto dal fegato che inattiva rapidamente i livelli circolanti delle incretine GLP-1 e GIP,¹ che promuovono la secrezione insulinica e sopprimono la secrezione di glucagone.¹ I pazienti affetti da NAFLD e insulino-resistenza hanno un'elevata attività plasmatica della DPP4⁴ e minori livelli circolanti di GLP1 e GIP.⁵ Il trattamento degli epatociti primari o degli adipociti, o dei miotubi scheletrici con DPP4 ricombinante riduce la sensibilità insulinica.¹ Ancora, il DPP4 aumenta la captazione e lo stoccaggio degli acidi grassi negli epatociti, favorendo la steatosi epatica.¹ La somministrazione degli inibitori del DPP4 migliora la steatosi epatica e la tolleranza glucidica nell'uomo.¹

Ectodisplasina A

I livelli sierici ed epatici dell'ectodisplasina A sono aumentati nei topi alimentati con dieta grassa.¹ Nell'uomo, i livelli epatici di mRNA dell'ectodisplasina A correlano con la severità della steatosi e la riduzione dell'azione insulinica.¹ Il trattamento con ectodisplasina A induce nei topi resistenza insulinica muscolare, mediata da attivazione della chinasi JNK (*c-Jun N-terminal kinase*, JNK).¹

Fetulina A

La produzione di fetulina A viene favorita da un carico di lipidi che induce attivazione di ERK 1/2 e JNK,¹ ed è regolata da FBXW7, che degrada la fetulina A. È da notare che la FBXW7 è inibita nei pazienti con obesità, che pertanto presentano un incremento dei livelli circolanti di fetulina A.¹ Ancora, la fetulina A stimola il recettore 4 *toll-like* (TLR₄), la cui attivazione favorisce l'insulino-resistenza¹ e la fetulina A per sé inibisce l'attività tirosino-chinasica del recettore insulinico.⁶ Per quanto attiene alla patologia umana, i livelli di fetulina A sono associati con i trigliceridi circolanti, la severità della NAFLD e l'insulino-resistenza.^{7,8} Infine, la fetulina A indebolisce il segnale di stimolo del glucosio nelle cellule beta del pancreas, con deficit della secrezione insulinica.¹ Tutti questi dati suggeriscono la possibilità di utilizzo di farmaci antagonisti della fetulina A nell'uomo.

Fetulina B

La somministrazione di fetulina B induce nell'uomo una riduzione della *glucose effectiveness*, ossia la capacità del glucosio di promuovere la sua stessa captazione, indipendentemente dall'insulina. Peraltro, i livelli circolanti di fetulina B aumentano nei pazienti con NAFLD,^{9,10} diabete tipo 2^{10,11} e diabete gestazionale,¹² e correlano con il grado di insulino-resistenza.¹¹ Inoltre, la fetulina B inibisce la prima fase della secrezione insulinica stimolata dal glucosio.¹¹

Fibroblast growth factor 21

Il fattore di crescita 21 dei fibroblasti (*fibroblast growth factor 21*, FGF21) aumenta l'ossidazione degli acidi grassi nel fegato, riducendo la steatosi

epatica e aumentando la sensibilità insulinica e il controllo glicemico.¹ Ancora, il FGF21 inibisce la lipolisi del tessuto adiposo contribuendo al decremento dei trigliceridi¹ e migliora il quadro lipidico anche perché riduce la secrezione epatica delle VLDL e accelera l'utilizzazione delle VLDL nel tessuto adiposo.¹³ Inoltre, il FGF21 stimola la secrezione insulinica nelle cellule β pancreatiche.¹ Peraltro, i livelli di FGF21 aumentano nella NAFLD,^{14,15} verosimilmente in qualità di meccanismo di compenso, e l'espressione del FGF21 aumenta in risposta a parametri quali dieta, esercizio ed esposizione al freddo.¹⁴ Viene ipotizzato che tale epatochina possa essere utilizzata come agente terapeutico per il diabete tipo 2 e la sindrome metabolica,¹⁶ ma gli analoghi del FGF21 hanno sinora fallito nel ridurre la glicemia nell'uomo.¹

Follistatina

La follistatina è un membro della famiglia delle TGF β ^{1,17} che promuove l'espressione di citochine proinfiammatorie ed è implicata nello sviluppo e nella progressione della fibrosi epatica¹ e dell'insulino-resistenza nel tessuto adiposo, del fegato e del muscolo scheletrico.^{1,18} Nell'uomo, la follistatina è aumentata nei pazienti con NAFLD¹ e diabete tipo 2,^{1,18} mentre la perdita di peso induce una riduzione dei livelli sierici di follistatina e un miglioramento della sensibilità insulinica e del controllo glicemico.^{18,19}

Hepatocyte-derived fibrinogen-related protein 1

L'*hepatocyte-derived fibrinogen-related protein 1* (HFREP1) promuove la crescita e la proliferazione cellulare,¹ ed è implicato nella NAFLD e nell'insulino-resistenza. Nel topo, la dieta *high-fat* promuove l'espressione epatica di HFREP1, che stimola la lipogenesi attraverso attivazione di ERK1/2.²⁰ La sovraespressione di HFREP1 causa insulino-resistenza nel fegato e nel muscolo attraverso attivazione di JNK.^{1,21} Nell'uomo, l'espressione di HFREP1 è elevata nella NAFLD^{1,20} e nella NASH,¹ nell'obesità e nel diabete tipo 2;¹ inoltre, i suoi livelli circolanti correlano positivamente con la glicemia e il livello di insulino-resistenza.¹

High mobility group box 1 protein

L'espressione della proteina *high mobility group box 1* (*high-mobility group box 1 protein*, HMGB1) è aumentata nella NAFLD. L'HMGB1 attiva il TLR4 e quindi il NF- κ B, inducendo infiammazione negli epatociti. Poiché l'attivazione del TLR4 inibisce il segnale dell'insulina,¹ il segnale HMGB1-TLR4 può contribuire all'insulino-resistenza della NAFLD.

Inibina E

L'inibina β E è un membro della famiglia TGF β ed è associata positivamente con l'obesità e l'insulino-resistenza nell'uomo.²² Il *knockdown* dell'inibina β E epatica attenua l'ossidazione degli acidi grassi e l'accumulo di grasso.¹

Leukocyte cell-derived chemotaxin 2

La *leukocyte cell-derived chemotaxin 2* (LECT2) è implicata nella NAFLD e nell'insulino-resistenza,²³ e i livelli circolanti di LECT2 sono positivamente correlati con il peso corporeo e il grado di insulino-resistenza nell'uomo.¹ L'inibizione del DPP4 riduce l'espressione della LECT 2 epatica,¹ suggerendo l'esistenza di un *cross-talk* tra le epatochine nella NAFLD. L'effetto inibitorio sull'azione insulinica nel muscolo scheletrico è mediato dall'attivazione di JNK e dall'inibizione della fosforilazione della serina/treonina di IRS1.

Pigment epithelium-derived factor

Il *pigment epithelium-derived factor* (PEDF) è secreto dal fegato e dal tessuto adiposo.¹ La sovraespressione del PEDF nel tessuto adiposo induce l'aumento della lipolisi, mediato dall'attivazione della trigliceridi lipasi (ATGL), e tale fenomeno favorisce l'accumulo di ceramide e diacilglicerolo nel fegato e nel muscolo.¹ Peraltro, il PEDF promuove la resistenza all'insulina nel muscolo scheletrico attraverso l'attivazione di JNK.¹ Nell'uomo, l'espressione epatica del PEDF e i suoi livelli circolanti sono aumentati nei pazienti con obesità, insulino-resistenza e NAFLD, mentre si riducono con la perdita di peso.¹ Peraltro, la sovraespressione del PEDF nel fegato riduce il rischio di fibrosi e di NASH.¹

Retinol binding protein 4

La *retinol binding protein 4* (RBP4) è secreta dal fegato e dal tessuto adiposo. La sua sovraespressione causa infiammazione e insulino-resistenza nel tessuto adiposo e nel muscolo, tramite attivazione di JNK e TLR4.¹ Per quanto attiene alla patologia umana, i livelli sierici di RBP4 sono aumentati nella NAFLD,^{1,24} nell'insulino-resistenza¹ e nel diabete tipo 2,¹ mentre sono ridotti dopo perdita di peso comunque indotta (dieta, chirurgia bariatrica, esercizio fisico).¹

Selenoproteina P

La selenoproteina P (SeP) altera la fosforilazione del recettore insulinico e il suo segnale nel fegato e nel muscolo, e inibisce la secrezione d'insulina stimolata dal glucosio.¹ I livelli circolanti di SeP sono correlati con la glicemia e il grado di insulino-resistenza nell'uomo,^{25,26} e sono aumentati nel diabete tipo 2¹ e nella NAFLD.²⁷ La metformina limita la produzione di SEP.¹

Sex hormone binding globulin

La sovraespressione delle globuline leganti gli ormoni sessuali (*sex hormone binding globulin*, SHBG) sopprime la lipogenesi e protegge dalla NAFLD.¹ Bassi livelli plasmatici della SHBG predicono l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia¹ ma, considerando che l'insulina stimola la sintesi di SHBG *in vitro*,¹ è ipotizzabile che la resistenza epatica all'insulina possa precedere la riduzione della SHBG tipica dell'obesità e l'accumulo di lipidi. I livelli sierici ed epatici di SHBG sono inferiori nei soggetti con steatosi epatica e obesità o diabete.^{1,28} Il resveratrolo, polifenolo che migliora la sensibilità insulinica, induce un aumento dei livelli di SHBG nei topi.¹

Tskushi

L'ablazione del gene della *tskushi* (TSK) previene l'insulino-resistenza e la NASH, ed è pertanto ipotizzabile che la TSK favorisca la NAFLD e l'insulino-resistenza.¹ In linea con tale ipotesi, la TSK è aumentata nella NASH umana.¹

Bibliografia

1. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, *et al.* The liver as an endocrine organ - linking NAFLD and insulin resistance. *Endocr Rev* 2019;40:1367–93.
2. Hashimoto O, Funaba M, Sekiyama K, *et al.* Activin E controls energy homeostasis in both brown and white adipose tissues as a hepatokine. *Cell Rep* 2018;25:1193–203.
3. Stevens JR, Kearney ML, St-Onge MP, *et al.* Inverse association between carbohydrate consumption and plasma adiponin concentrations in humans. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:1731–40.
4. Baumeier C, Schluter L, Saussenthaler S, *et al.* Elevated hepatic DPP4 activity promotes insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab* 2017;6:1254–63.
5. Bernsmeier C, Meyer-Gerspach AC, Blaser LS, *et al.* Glucose induced glucagon-like peptide 1 secretion is deficient in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014;9:e87488.
6. Stefan N, Haring HU. Circulating fetuin-A and free fatty acids interact to predict insulin resistance in humans. *Nat Med* 2013;19:394–5.
7. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, *et al.* Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Care* 2006;29:468.
8. Peter A, Kovarova M, Staiger H, *et al.* The hepatokines fetuin-A and fetuin-B are upregulated in the state of hepatic steatosis and may differently impact on glucose homeostasis in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018;314:266–73.
9. Zhu J, Wan X, Wang Y, *et al.* Serum fetuin B level increased in subjects of non-alcoholic fatty liver disease: a case-control study. *Endocrine* 2017;56:208–11.
10. Li Z, Lin M, Liu C, *et al.* Fetuin-B links nonalcoholic fatty liver disease to type 2 diabetes via inducing insulin resistance: association and path analyses. *Cytokine* 2018;108:145–50.
11. Qu H, Qiu Y, Wang Y, *et al.* Plasma fetuin-B concentrations are associated with insulin resistance and first-phase glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different degrees of glucose tolerance. *Diabetes Metab* 2018;44:488–92.
12. Simjak B, Cinkajzlova A, Anderlova K, *et al.* Changes in plasma concentrations and mRNA expression of hepatokines fetuin A, fetuin B and FGF21 in physiological pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Physiol Res* 2018;67:531–42.
13. Schlein C, Talukdar S, Heine M, *et al.* FGF21 lowers plasma triglycerides by accelerating lipoprotein catabolism in white and brown adipose tissues. *Cell Metab* 2016;23:441–53.
14. Staiger H, Keuper M, Berti L, *et al.* Fibroblast growth factor-21 metabolic role in mice and men. *Endocr Rev* 2017;38:468–88.
15. Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, *et al.* Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010;139:456–63.

16. Sonoda J, Chen MZ, Baruch A. FGF21-receptor agonists: an emerging therapeutic class for obesity-related diseases. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2017;30.
17. Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:9306–11.
18. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest* 2017;127:43–54.
19. Perakakis N, Kokkinos A, Peradze N, *et al.* Follistatins in glucose regulation in healthy and obese individuals. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:683–90.
20. Wu HT, Ou HY, Hung HC, *et al.* A novel hepatokine, HFREP1, plays a crucial role in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;59:1732–42.
21. Jung TW, Chung YH, Kim HC, *et al.* Hyperlipidemia-induced hepassocin in the liver contributes to insulin resistance in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 2018;470:26–33.
22. Sugiyama M, Kikuchi A, Misu H, *et al.* Inhibin β E (INHBE) is a possible insulin resistance-associated hepatokine identified by comprehensive gene expression analysis in human liver biopsy samples. *PLoS One* 2018;13:e0194798.
23. Yoo HJ, Hwang SY, Choi JH, *et al.* Association of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2) with NAFLD, metabolic syndrome, and atherosclerosis. *PLoS One* 2017;12:e0174717.
24. Cai H, Lu S, Chen Y, *et al.* Serum retinol binding protein 4 and galectin-3 binding protein as novel markers for postmenopausal nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2018;56:95–101.
25. Oo SM, Misu H, Saito Y, *et al.* Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population. *Sci Rep* 2018;8:16727.
26. Chen M, Liu B, Wilkinson D, *et al.* Selenoprotein P is elevated in individuals with obesity, but is not independently associated with insulin resistance. *Obes Res Clin Pract* 2017;11:227–32.
27. Choi HY, Hwang SY, Lee CH, *et al.* Increased selenoprotein P levels in subjects with visceral obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab J* 2013;37:63–71.
28. Saez-Lopez C, Salcedo-Allende MT, Hernandez C, *et al.* Sex hormone-binding globulin expression correlates with acetylcoenzyme A carboxylase and triglyceride content in human liver. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1500–7.

Vitamina D, osso e diabete mellito.

Rischio osteoporosi, metabolismo calcio-fosforo nel danno e nella protezione cardio-renale e metabolica.

Sistemi integrati: FGF 21–23, OPG/Rankl, ormoni ossei

13

Raffaele Giannattasio, Antonio Stefano Salcuni, Miriam Cellini, Fabio Vescini

VITAMINA D

Con il termine vitamina D (VD) si indicano sostanze ad azione antirachitica di origine animale (vitamina D3 [D3]), e vegetale (vitamina D2 [D2]). La D3 o colecalciferolo deriva dal colesterolo sintetizzato dagli organismi animali, mentre la D2 o ergocalciferolo origina dall'ergosterolo presente nelle piante. Nell'uomo, nel derma e negli strati profondi dell'epidermide (strato spinoso e strato basale), il 7-didrocolesterolo si trasforma per esposizione ai raggi ultravioletti (UV) (reazione di fotolisi) in previtamina D che, per azione della temperatura corporea (isomerizzazione termica), produce D3 ma anche composti biologicamente non attivi come tachisterolo e lumisterolo. Quest'ultimo può essere riconvertito in previtamina D in carenza di D3. Negli anziani la produzione di D3 dopo esposizione agli UV di tutto il corpo è notevolmente ridotta rispetto ai giovani.¹ Ciononostante, la D3 e la D2, assunta con la dieta, non sono metabolicamente attive. Per acquisire la loro funzione ormonale sono necessarie 2 idrossilazioni che si realizzano rispettivamente a livello epatico (in posizione 25 [25D3 e 25D2]) e renale (in posizione 1 α [1D3 e 1D2]): in tal modo si producono rispettivamente la 1,25-(OH)2-vitamina D3 (1,25D3) e la 1,25-(OH)2-vitamina D2 (1,25D2). Nel fegato, l'idrossilazione in posizione 25 è controllata da idrossilasi (IS) mitocondriali (CYP 27 del citocromo P450) e microsomiali (citocromi P450, ad attività variabile per D2, D3 e altri metaboliti), con formazione della 25OH-vitamina D (25D) che comprende la 25OH-vitamina D3 (25D3) e la 25OH-vitamina D2 (25D2). L'attività di queste IS è inibita da elevati livelli di 1,25D. Il fegato, inoltre, sintetizza la proteina legante la vitamina D (*D-binding protein*, DBP) e l'albumina, che legano nel san-

gue la VD e i suoi derivati. Tuttavia, il ruolo chiave nel metabolismo della VD è svolto dal rene che, attraverso l'idrossilazione in varie posizioni, porta alla formazione di circa venti metaboliti della VD, i più importanti dei quali sono: l'1,25-(OH)2-vitamina D (1,25D) e la 24,25-(OH)2-vitamina D (24,25D). L'idrossilazione in posizione 1 α e 24 è effettuata da due citocromossidasi mitocondriali nelle cellule dei tubuli prossimali. La 1 α idrossilasi (1 α IS) è stimolata da PTH, IGF-1, ipocalcemia e ipofosforemia, e inibita da 1,25D, ipercalcemia, iperfosforemia e fattore di crescita 23 derivato dai fibroblasti (*fibroblast growth factors* 23, FGF23); l'aumento dei livelli sierici di 1,25D, calcio e fosforo attiva, invece, la 24 idrossilasi (24IS) renale. Pertanto, elevati valori di 1,25D, calcemia e fosforemia determinano la formazione di 24,25D con una ridotta sintesi di 1,25D.

Più recentemente è stata documentata la presenza di 1 α IS anche in sede extrarenale: colon, mammella, cervello, placenta, polmone, prostata, osteoblasti, epidermide, macrofagi e cheratinociti. In particolare, nei macrofagi e nei cheratinociti la 1 α IS è stimolata da γ -interferone (γ IFN) e dal fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor- α* , TNF- α), mentre i livelli di 1,25D e di calcemia esercitano solo un modesto controllo. Questo meccanismo d'azione spiega il riscontro, seppure incostante, di ipercalcemia secondaria ad aumento della 1,25D sierica in alcune malattie granulomatose sia di tipo infettivo (tubercolosi, coccidiomicosi disseminata, istoplasmosi, candidiasi, lebbra) che non infettivo (M. di Hodgkin e linfomi non Hodgkin, berilliosi, granulomatosi silice indotta, granulomatosi di Wegener, granuloma eosinofilo). I pazienti affetti da sarcoidosi presentano ipercalcemia (10%) e ipercalcemia (fino al 50%) con aumento dei livelli di 1,25D: in questa affezione è stata dimostrata una 1 α IS nei macrofagi polmonari e nel tessuto linfoide.