

UREA: LA TOSSINA SOTTOVALUTATA?



Dr. Massimo Torreggiani

Sezione di Nefrologia
Dipartimento di Medicina Interna e Terapia
Università degli Studi
Pavia
✉ e-mail: maxtorreggiani@hotmail.com

L'urea è la più abbondante delle cosiddette "tossine uremiche". A lungo si è creduto che elevate concentrazioni plasmatiche di urea fossero clinicamente ininfluenti e che la sintomatologia uremica fosse per lo più imputabile ad altre molecole. Nel 1972, Johnson et al. (1), hanno dializzato tre pazienti con dialisato contenente urea per mantenerne i livelli plasmatici al di sopra di quelli comunemente presenti nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) e non hanno trovato un'associazione significativa tra le concentrazioni plasmatiche di urea ed i sintomi dell'IRC. Inoltre lo studio HEMO nel 2002 ha mostrato che migliorare la clearance dell'urea durante le sedute dialitiche non migliora la sopravvivenza dei pazienti (2). Tuttavia l'urea non è una molecola innocua: aumenta la sintesi di guanidin-succinato che concorre alla patogenesi dei difetti di aggregazione piastrinica, responsabili della diatesi emorragica osservata nell'insufficienza renale cronica (3), e induce la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) all'interno delle cellule (4). Muovendo da questi presupposti, D'Apolito et al. (5), in un lavoro pubblicato su *Journal of Clinical Investigation* hanno dimostrato che elevate concentrazioni di urea nell'animale possono promuovere lo stress ossidativo, la modificazione di proteine coinvolte nella pathway dell'insulina ed in definitiva condurre all'insulino resistenza, manifestazione frequente nei pazienti affetti da IRC e intimamente connessa al rischio di sviluppare malattia cardiovascolare. Gli Autori hanno utilizzato topi C57BL/6J sottoposti a nefrectomia 5/6 ed hanno osservato che l'uremia causava insulino-resistenza ed un aumento delle proteine ad essa associate come *retinol binding protein* (RBP4) e resistina. Successivamente, trattando fibroblasti murini con concentrazioni di urea simili a quelle osservate nei topi, hanno riscontrato che l'uptake del glucosio stimolato dall'insulina risultava ridotto e soprattutto, in colture primarie di cellule adipose isolate dal grasso dei topi uremici, si osservava un'inversione del rapporto tra i residui fosforilati attivanti ed inibenti *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) e AKT, molecole chiave nel mediare le azioni dell'insulina. Inoltre, le stesse concentrazioni di urea erano in grado di stimolare la produzione di ROS da parte dei mitocondri ed indurre la *O-linked β-N-acetylglucosaminazione* (O-GlcNAc) di IRS-1, alterandone la funzione. Tutti questi effetti venivano completamente prevenuti dalla transfezione delle cellule con enzimi antiossidanti come la manganese superossido dismutasi (MnSOD), catalasi o *uncoupling protein 1* (UCP1). Lo stesso accadeva trattando i topi uremici con MnTBAP, un analogo della superossido dismutasi/catalasi. Infine, la sola infusione di urea in topi *wild-type* era in grado di riprodurre tutte le alterazioni metaboliche osservate nei topi uremici e queste venivano completamente corrette dal trattamento con MnTBAP. Questo studio pone in discussione l'idea largamente diffusa che l'urea sia il meno tossico delle molecole uremiche; dimostra che, anche se da sola non è in grado di mimare completamente la condizione di uremia, la sua somministrazione è sufficiente a riprodurre almeno una delle complicanze; infine dimostra ancora una volta, se ce ne fosse bisogno, il contributo fondamentale fornito dall'elevato stress ossidativo allo sviluppo della malattia renale e delle sue complicanze. Comunque, nonostante le evidenze di un beneficio della terapia antiossidante, in modelli sperimentali *in vivo* ed *in vitro*, nel migliorare o prevenire le complicanze dell'insufficienza renale, i risultati sull'uomo non sono ancora conclusivi. Non è stato, infatti, dimostrato un effettivo vantaggio della supplementazione con antiossidanti nei pazienti con IRC o sottoposti a terapia dialitica sostitutiva. Sarebbe fondamentale trovare per l'uomo una strategia antiossidante che dia risultati simili al modello animale e sia abbastanza sicura da poter essere somministrata per un periodo di tempo sufficiente a consentire studi prospettici a lungo termine. Questo consentirebbe di osservare non solo l'effetto sulla condizione di base ma anche sulle sue complicanze.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Johnson WJ, Hagge WW, Wagoner RD, Dinapoli RP, Rosevear JW. Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clin Proc* 1972; 47: 21-9.
2. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
3. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999; 94: 2569-74.
4. Zhang Z, Dmitrieva NI, Park JH, Levine RL, Burg MB. High urea and NaCl carbonylate proteins in renal cells in culture and in vivo, and high urea causes 8-oxoguanine lesions in their DNA. *Proc Natl Sci U S A* 2004; 101: 9491-6.
5. D'Apolito M, Du X, Zong H, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest* 2010; 120: 203-13.