

ADIPONECTINA: UN ORMONE ADIPOCITARIO AL SERVIZIO DEL PODOCITA



Dr. Ivan R. Cincione

Cattedra di Patologia Clinica
Dipartimento di Scienze Biomediche
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Foggia
✉ e-mail: i.cincione@unifg.it

L'obesità rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia renale cronica (1). L'aumentata prevalenza di insufficienza renale cronica (ESRD) nei pazienti obesi è in genere attribuita alla presenza di comorbidità quali il diabete e l'ipertensione. Tuttavia, l'obesità "di per sé" (2), anche in assenza di diabete e ipertensione, aumenta significativamente il rischio di malattia renale cronica e ne accelera la progressione.

Viceversa il decremento ponderale, riducendo significativamente la proteinuria nei pazienti nefropatici diabetici e non diabetici, evidenzia il coinvolgimento dei fattori di rischio "non tradizionali". Si ritiene che l'aumento delle richieste metaboliche associate all'obesità determini l'insorgere di risposte adattative e compensatorie a livello renale che si manifestano inizialmente con iperfiltrazione e ipertrofia glomerulare e incremento della massa renale fino alla sclerosi focale segmentale. Tali elementi concorrono a definire il quadro della "glomerulopatia correlata all'obesità" che costituisce la lesione responsabile nella maggioranza dei casi dello sviluppo di malattia renale progressiva e/o di ESRD in soggetti obesi, in assenza di diabete. Il caratteristico pattern di lesioni istologiche renali osservate in corso di obesità, depone con evidenza in favore di una consistente alterazione nella biologia del podocita ed al tempo stesso porta in primo piano il ruolo eziopatogenetico svolto dalla azione di fattori solubili prodotti dal tessuto adiposo. Evidenze cliniche dimostrano che la riduzione del peso corporeo ottenuta mediante chirurgia bariatrica in soggetti affetti da obesità severa, determinando una consistente riduzione della massa adiposa, produce contestualmente una riduzione significativa della proteinuria. È oggi ampiamente condiviso ed accettato che il tessuto adiposo ed in particolare quello viscerale, sia un organo endocrino in grado di produrre numerose sostanze, come le citochine IL-6, MCP-1, TNF-alpha (3), coinvolte nella patogenesi del processo infiammatorio sistemico presente in corso di obesità.

Inoltre, gli adipociti secernono ormoni chiamati adipochine tra cui la leptina, l'adiponectina e la resistina (3). La adipochina oggi meglio caratterizzata è l'adiponectina, proteina di 30 kDa secreta dagli adipociti e circolante in forma multimerica. I suoi recettori sono AdipoR1 presente ubiquitariamente nell'organismo e AdipoR2 espresso principalmente nel fegato. Mediante questi recettori, l'adiponectina esercita i suoi effetti insulino-sensibilizzanti, anti-infiammatori e vasculo-protettivi (3). L'obesità addominale ed il relativo aumento del tessuto adiposo viscerale si accompagna ad una riduzione nella secrezione di adiponectina. È stata riportata una significativa correlazione inversa tra livelli circolanti di adiponectina, escrezione urinaria di albumina e declino della funzionalità renale in soggetti obesi non diabetici e in modelli murini (4). In particolare, i bassi livelli di adiponectina, tipicamente riscontrati in corso di obesità viscerale, si associano alla comparsa di alterazioni podocitarie (alterazioni del citoscheletro-fusione dei processi pedicellari) ed aumento della permeabilità glomerulare alla albumina. Topi *knockout* per adiponectina (4) presentano albuminuria ed alterazioni podocitarie. Per valutare l'esistenza di una possibile azione di adiponectina sul podocita, Sharma et al. (4) hanno somministrato adiponectina esogena utilizzando un modello murino *knockout*. Il trattamento determinava normalizzazione della albuminuria e ripristino della struttura podocitaria. Stessi risultati sono stati ottenuti da Ohashi et al. (5), in topi con nefrectomia subtotala e *knockout* per adiponectina. In conclusione si può ipotizzare un ruolo fondamentale del podocita nella patogenesi della albuminuria in corso di obesità. L'azione correttiva dimostrata da adiponectina sulla disfunzione podocitaria, sottolinea l'esistenza di un intenso *network* comunicativo tra tessuto adiposo e rene. Si delinea così un rinnovato quadro interpretativo da adottare per la comprensione della glomerulopatia correlata alla obesità e della nefropatia diabetica aprendo nuovi orizzonti terapeutici atti a contrastare l'aumento della morbilità e la mortalità associate con l'obesità.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Chertow GM, Hsu CY, Johansen KL. The enlarging body of evidence: obesity and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1501-2. Epub 2006 May 3.
2. de Jong PE, Verhave JC, Pinto-Sietsma SJ, Hillege HL; PREVENT study group. Obesity and target organ damage: the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (Suppl. 4): S21-4.
3. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2009 Aug 31. Epub ahead of print.
4. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int* 2009; 76: 145-8. Epub 2009 Apr 29.
5. Ohashi K, Iwata H, Kihara S, et al. Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1910-7. Epub 2007 Jul 12.