

## IN DEPTH REVIEW

# Fisiopatologia dell'insufficienza renale acuta nella sepsi



Riccardo Antoniotti<sup>1</sup>, Giuseppe Regolisti<sup>1</sup>, Paolo Greco<sup>1</sup>, Filippo Fani<sup>2</sup>, Giuseppe Castellano<sup>3</sup>, Loreto Gesualdo<sup>3</sup>, Umberto Maggiore<sup>4</sup>, Enrico Fiaccadori<sup>1</sup>

(1) Unità di Fisiopatologia dell'Insufficienza Renale Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Parma

(2) Scuola di Specializzazione in Nefrologia Università degli Studi di Firenze

(3) Nefrologia, Dialisi e Trapianto Dipartimento Emergenza e Trapianti d'Organo Università degli Studi di Bari

(4) Struttura Semplice Trapianti di Rene Pancreas, UO Nefrologia, Azienda Ospedaliera di Parma, Parma

Corrispondenza a: Prof. Enrico Fiaccadori; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Parma Via Gramsci 14, 43126 Parma; Tel: +39 0521702367; E-mail: [enrico.fiaccadori@unipr.it](mailto:enrico.fiaccadori@unipr.it)

## Abstract

La sepsi è una grave condizione clinica che può portare a insufficienza multiorgano, soprattutto nei pazienti ricoverati in ambito di terapia intensiva. L'insufficienza renale acuta è complicanza frequente in corso di sepsi, e si associa ad aumento della mortalità intraospedaliera ed a peggioramento della prognosi a medio e lungo termine. Nonostante i recenti progressi nel trattamento della sepsi e dell'insufficienza renale acuta, i meccanismi fisiopatologici di queste sindromi non sono ancora del tutto definiti. L'obiettivo di questa rassegna è quello di illustrare i possibili meccanismi fisiopatologici coinvolti nello sviluppo di AKI in corso di sepsi con particolare riguardo alle alterazioni emodinamiche sistemiche, renali, microvascolari ed ai recenti concetti sul coinvolgimento di meccanismi immunologici ed infiammatori.

Parole chiave: flusso renale ematico, infiammazione, insufficienza renale acuta, sepsi

## Pathophysiology of Acute Kidney Injury in sepsis

Sepsis is a serious medical condition often complicated by multiorgan failure, especially in the intensive care unit setting. Acute renal failure is a frequent complication of sepsis, leading to increased hospital mortality risk and worsening of patient outcome. Despite recent advances in the treatment of sepsis and acute renal failure, the pathophysiological mechanisms of acute renal failure in sepsis is still not fully ascertained. The aim of this review is to illustrate the pathophysiological mechanisms that are involved in the development of acute renal failure in sepsis, with special regard to the systemic hemodynamic alterations, renal microvascular and inflammatory/immunological mechanisms.

Key words: acute kidney injury, inflammation, renal blood flow, sepsis

## Introduzione

La sepsi è una grave condizione clinica caratterizzata da una intensa risposta infiammatoria sistemica alla presenza di microrganismi patogeni e da uno spettro clinico notevolmente variabile. La sepsi è la decima causa di morte negli Stati Uniti, ed è la principale causa di mor-

talità nei pazienti in terapia intensiva [1]. Nel 20-25% dei pazienti affetti da sepsi il decorso è complicato dal decesso in ospedale [2], e l'incidenza e prevalenza della sindrome sono in aumento [3]. La sepsi può essere complicata da un quadro di insufficienza multiorgano (MOF), che spesso include l'insufficienza renale acuta (AKI). L'AKI è un problema clinico emergente con valori di incidenza in aumento, anche se notevolmente dispersi per le disomogeneità dei criteri diagnostici e delle casistiche. In media il 25% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva (ICU, intensive care unit) risponde ai criteri di diagnosi di AKI, e fino al 50% di questi casi è attribuibile a sepsi [4] [5] (full text) [6] (full text) [7] (full text) [8] (full text).

I pazienti in terapia intensiva affetti da AKI presentano una mortalità doppia rispetto a quelli non affetti da AKI [9], in quanto l'associazione con la sepsi determina di per sé un rilevante aumento del rischio di mortalità ospedaliera (fino al 60%) [4] [10] (full text) [11] [12] (full text) [13] [14]. Circa il 50% dei pazienti affetti da AKI severa non recupera la funzione renale ai livelli basali [15], e fino al 20% di quelli che necessitano l'avvio di RRT (Renal Replacement Therapy) sono ancora dipendenti dalla dialisi al momento della dimissione [11]. Più in generale l'AKI, anche tra coloro che recuperano la funzione renale, si associa ad aumento della mortalità dopo la dimissione, ad aumentata incidenza di insufficienza renale cronica, ed a maggiore utilizzo delle risorse sanitarie [16] [17] (full text) [18] (full text). I costi per la sepsi e le sue complicanze sono stati calcolati in circa 10 miliardi di dollari all'anno negli Stati Uniti [1] [19] (full text).

I dati epidemiologici sottolineano l'importanza del rapporto tra sepsi e rene, ma nonostante negli ultimi 50 anni si siano osservati importanti miglioramenti in campo terapeutico, in ambito di monitoraggio delle funzioni vitali e nelle tecniche di supporto, la mortalità rimane ancora inaccettabilmente alta. Il dato è preoccupante soprattutto alla luce del continuo emergere di ceppi batterici altamente resistenti ai chemioterapici disponibili, e per il limitato sviluppo di nuovi farmaci antibatterici.

In anni recenti numerosi studi sono stati focalizzati a delineare i meccanismi cellulari e molecolari dell'AKI - e in particolare dell'AKI in corso di sepsi - sviluppando nuove ipotesi fisiopatologiche. Poiché l'AKI è spesso associata a condizioni di shock, insufficienza cardiaca, sepsi od ipovolemia si è ritenuto che il meccanismo fisiopatologico fosse principalmente di tipo ischemico secondario ad ipoperfusione d'organo, e con costante riduzione del flusso ematico renale (renal blood flow, RBF). Tuttavia nel corso degli ultimi anni è emerso come l'eziopatogenesi dell'AKI in generale, e soprattutto dell'AKI in corso di sepsi, sia in realtà più complessa rispetto al solo danno da ischemia, ed è stato meglio delineato il ruolo dell'infiammazione, del sistema immunitario, delle alterazioni emodinamiche intraglomerulari e delle alterazioni del microcircolo.

Nell'ambito dell'AKI in corso di sepsi alcune problematiche specifiche rendono meno agevole lo studio della fisiopatologia di questa complessa sindrome. Un primo aspetto è legato alla mancanza fino a pochi anni fa di definizioni e classificazioni universalmente accettate ed utilizzate, sia per quanto riguarda la sepsi che per l'insufficienza renale acuta, rendendo di fatto più difficile il confronto fra i dati della letteratura.

Un limite rilevante allo studio delle alterazioni renali in corso di sepsi è sicuramente costituito anche dalla carenza di informazioni sulle alterazioni istopatologiche presenti nell'uomo. Ciò è dovuto nella maggior parte dei casi alla mancanza di indicazioni cliniche ad eseguire una manovra con potenziali complicanze, e spesso di difficile esecuzione nel contesto clinico della terapia intensiva. Una revisione della letteratura sull'argomento [20] (full text) ha messo in evidenza solo 6 studi riguardanti l'istopatologia renale in corso di AKI settica sull'uomo, per un totale di 117 pazienti. Emergevano quadri caratterizzati da alterazioni interstiziali e tubulari aspecifiche, con un riscontro relativamente basso di necrosi

tubulare acuta, in passato ritenuta la lesione caratteristica. Gli studi considerati erano caratterizzati da bias metodologici nella definizione di AKI, nei criteri di selezione dei pazienti e di sepsi, e in due casi erano condotti su campioni bioptici post-mortem. Uno studio più recente condotto su biopsie renali post-mortem in 39 pazienti affetti da AKI e sepsi ha dimostrato la presenza di lesioni tubulo-interstiziali focali ed aspecifiche in una porzione limitata di tessuto renale. Le principali lesioni consistevano nello sfaldamento delle cellule tubulari a livello della midollare (97%), vacuolizzazione isometrica delle cellule tubulari prossimali (77%) e necrosi tubulare focale (44%). Si evidenziava inoltre una aumentata espressione di Kim-1, un marcatore di danno del tubulo prossimale [21]. In uno studio sull'istologia renale in 19 pazienti deceduti per shock settico con insufficienza renale acuta è stata riscontrata livello glomerulare la presenza di infiltrato monocitario e di polimorfonucleati intracapillari, ed inoltre si documentava deposizione di fibrina all'interno del lume dei capillari glomerulari nel 42% dei casi. A livello tubulare si riscontravano lesioni aspecifiche tra cui distacco delle cellule dalla membrana basale tubulare, perdita dell'orletto a spazzola e zone limitate di franca necrosi. Si osservavano fenomeni apoptotici a livello tubulare prossimale e distale nella totalità dei campioni bioptici, con positività per la caspasi-3, un mediatore di apoptosi. I capillari peritubulari sia corticali che midollari mostravano infiltrazione monocito-macrofagica oltre che di polimorfonucleati, e nel 21% dei casi erano presenti trombi. In contrasto con l'intensa infiltrazione infiammatoria dei capillari peritubulari la flogosi a livello interstiziale era minima o del tutto assente [22]. Più recentemente, in un modello suino di sepsi è stata documentata la precoce deposizione di collagene a livello tubulointerstiziale, e in particolare attorno ai capillari peritubulari, a sole 9 ore di distanza dall'infusione di LPS (lipopolisaccaride), a testimonianza della precocità dei fenomeni di fibrosi parenchimale [23] (full text).

Un ulteriore ostacolo alla piena comprensione della fisiopatologia dell'AKI in corso di sepsi è legato alla difficoltà di ricreare la sindrome in modelli animali (ad es. infusione di endotossina, infusione di batteri vivi, peritonite da legatura e puntura del cieco), che riproducano in modo accurato le condizioni ed il decorso clinico osservati nell'uomo [24] (full text) [25] [26]. Tra questi limiti e difficoltà vanno annoverati anche la necessità di utilizzare animali di dimensioni medio-grandi che consentano di eseguire in maniera agevole ed affidabile la misurazione invasiva dei parametri emodinamici, l'intrinseca resistenza di alcune specie di roditori all'endotossina, la necessaria breve durata dei modelli sperimentali, in contrasto con l'andamento spesso prolungato della sindrome osservato in condizioni cliniche.

Scopo di questa rassegna è quindi l'analisi dei rapporti tra sepsi e rene, con particolare riferimento agli aspetti emodinamici sistemici ed intrarenali, ed al crescente ruolo dei meccanismi immunitari ed infiammatori.

## Emodinamica sistemica ed emodinamica renale nella sepsi e nello shock settico

La vasodilatazione sistemica con riduzione delle resistenze vascolari periferiche rappresenta un dogma incontestato dello stato settico [27] (full text). In questo contesto il paziente settico in ICU presenta frequentemente una condizione di circolo iperdinamico caratterizzato da elevata gittata cardiaca (GC). In quest'ottica le prime teorie riguardanti l'eziopatogenesi dell'AKI in corso di sepsi fondano le proprie radici nell'ipoperfusione renale da riduzione del RBF con meccanismo di danno ischemico. Di fatto si ipotizzavano forme di insufficienza renale acuta di tipo funzionale, con eventuale transizione a forme più o meno gravi di necrosi tubulare acuta [28] [29]. In base a questa ipotesi il cardine della preven-

zione e della terapia dell'AKI in corso di sepsi dovrebbe quindi essere il rapido ripristino di un'adeguata perfusione renale, definito in base ad indici emodinamici misurati prevalentemente a livello sistemico [30] (full text).

L'esperienza clinica e le evidenze sperimentali non coincidono però con questa ipotesi. Infatti, se anche si dovesse verificare una riduzione del RBF, vi sono evidenze sufficienti per affermare che un quadro di ischemia renale subtotale non è in grado di per sé di promuovere una condizione di AKI. In modelli animali la riduzione selettiva del RBF fino al 10% rispetto al basale ha determinato solo una transitoria riduzione del filtrato glomerulare (glomerular filtration rate, GFR) con totale ripristino dello stesso alla riperfusione [31]. Allo stesso modo nei pazienti che sopravvivono ad episodi di arresto cardiocircolatorio l'AKI non è di comune riscontro, ad indicare come un quadro di ischemia renale isolata e non sostenuta non sia da sola in grado di innescare l'AKI [32].

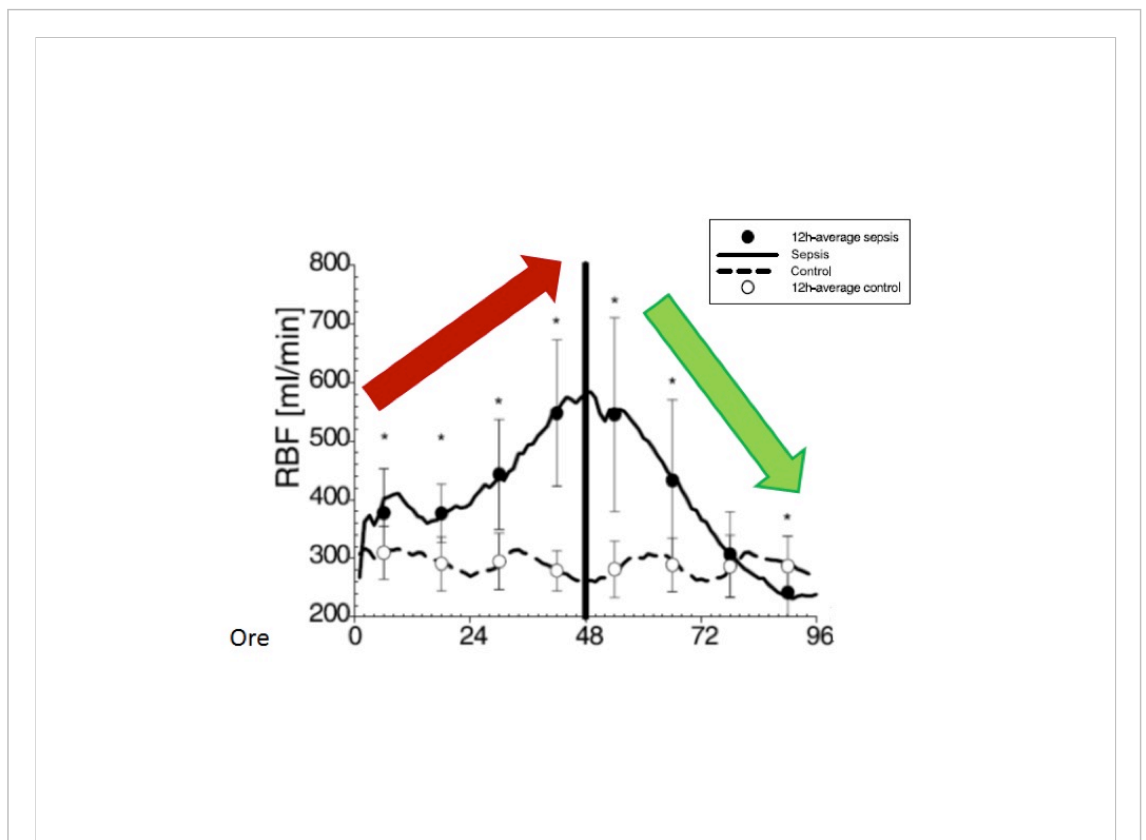
Le conoscenze riguardanti le variazioni di RBF in corso di sepsi nell'uomo sono per ovvi motivi limitate, tuttavia già nei primi studi su casistiche di ridotta numerosità tale parametro emodinamico risultava mantenuto - o addirittura aumentato - in corso di sepsi [33]. In un elegante studio nel quale RBF veniva misurato invasivamente mediante tecniche di termodiluizione, 8 pazienti con AKI in corso di sepsi presentavano valori sostanzialmente normali [34].

I modelli sperimentali hanno spesso presentato risultati contrastanti, dimostrando a volte quadri di effettiva riduzione di RBF ed ipoperfusione renale, e talvolta valori di RBF aumentati o mantenuti [35] (full text) [36]. La spiegazione di tali differenze è da ricercarsi nelle caratteristiche del modello animale utilizzato: infatti è emerso come l'unico predittore di RBF sia la gittata cardiaca. In presenza di bassa gittata cardiaca, come ad esempio nello shock misto settico e cardiogeno) si riscontra un RBF ridotto, mentre in presenza di gittata cardiaca conservata (shock settico puro con stato iperdinamico caratterizzato da basse resistenze periferiche) RBF risulta conservato o addirittura aumentato [30] (full text). Dal momento che in corso di shock settico nell'uomo, almeno inizialmente è presente uno stato iperdinamico, ne consegue che solo i modelli di sepsi con circolazione iperdinamica possono essere considerati rappresentativi della condizione clinica. Negli studi che hanno utilizzato tali modelli animali RBF era infatti conservato od aumentato. In particolare in un modello suino è stato dimostrato che RBF era in generale aumentato, come pure risultava aumentato il flusso ematico a livello della midollare renale [37]. In un recente studio sperimentale (induzione della sepsi mediante infusione di E. coli in pecore) caratterizzato da stato settico iperdinamico con misurazione invasiva in continuo di gittata cardiaca ed RBF, quest'ultimo era marcatamente aumentato a fronte di resistenze periferiche notevolmente ridotte. Nonostante ciò si assisteva ad una importante riduzione del GFR, con incremento dei valori di creatinina di tre volte rispetto ai valori basali [38]. In accordo con questi dati si è osservato che la ripresa della funzionalità renale avveniva in parallelo a riduzione della gittata cardiaca, aumento delle resistenze renali e riduzione del RBF [39] (Figura 1).

Questi dati mettono almeno in parte in discussione le teorie sulla prevalenza del danno ischemico renale isolato in corso di sepsi, e dimostrano come nelle prime fasi di essa si possa assistere ad una riduzione del GFR anche in presenza di vasodilatazione sistemica con aumento del RBF. Questo fatto può essere spiegato se si considera non solo l'emodinamica e la perfusione d'organo, ma anche la dinamica della perfusione glomerulare. La filtrazione glomerulare è infatti il risultato del gradiente di pressione idraulica che si instaura a livello glomerulare come effetto della regolazione del flusso ematico a livello dell'arteriola efferente ed afferente. Qualora si verificasse una dilatazione dell'arteriola afferente ed in misura proporzionalmente maggiore di quella efferente, si verrebbe a ridurre la pressione di filtrazione, con conseguente riduzione del GFR pur in presenza di RBF aumentato (Figura 2) [40].

## Disfunzione microvascolare vs ipoperfusione sistemica, disfunzione endoteliale

L'ossigenazione del parenchima renale è funzione del bilancio tra disponibilità e consumo di ossigeno. Il fabbisogno renale di ossigeno dipende principalmente dalla produzione di ATP, utilizzato per l'attività delle pompe e cellulari, e in particolare per la pompa Na/K ATPasi [41] (full text) [42]. In corso di sepsi la disfunzione microvascolare si caratterizza per una aumentata eterogeneità di distribuzione del flusso ematico, con riduzione del numero di capillari che presentano un flusso ematico continuo e costante a favore di quelli con flusso ematico intermittente [43] [44]. Le stesse alterazioni del microcircolo sono state evidenziate a livello dei capillari renali [45] (full text) [46], con comparsa di aree relativamente ipoperfuse o con perfusione non costante [47] [48] (full text). L'ipossia locale in queste aree può contribuire al processo infiammatorio ed alla disregolazione metabolica delle cellule tubulari renali [49]. La disfunzione del microcircolo renale può determinare ipossia tissutale anche in assenza di ipoperfusione renale. Tecniche recenti di studio del microcircolo renale hanno messo in evidenza importanti alterazioni nella distribuzione del flusso ematico [50] (full text) [51]. In alcuni modelli animali la microcircolazione corticale è risultata severamente compromessa, ed è stato dimostrato che la prevenzione dell'ipoperfusione a livello sistemico non è sufficiente a prevenire le alterazioni microvascolari, ed in particolare l'ipossia corticale [51] [52]. Tuttavia le evidenze sperimentali al momento sono almeno in parte contrastanti. Infatti, in alcuni modelli animali non è stato possibile dimostrare un'alterata distribuzione del flusso ematico renale a favore della corticale che possa giustificare l'ischemia midollare [53], mentre in un modello ovino in corso



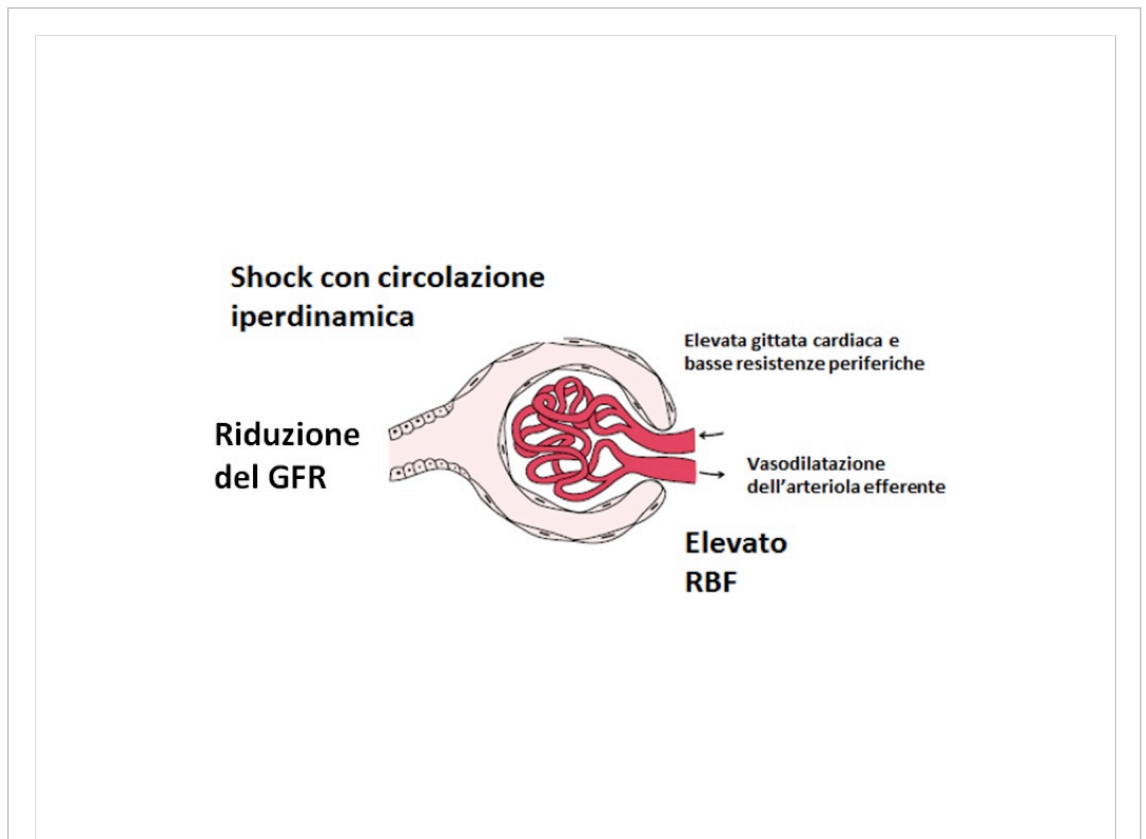
**Figura 1.**  
Andamento del flusso ematico renale in corso di sepsi.

In condizioni sperimentali di sepsi il flusso ematico renale aumenta progressivamente all'induzione della sepsi e si riduce quando viene cessata l'infusione di LPS. RBF Renal Blood Flow. Modificata da Langenberg C. et al.

di shock settico non è stata riscontrata riduzione di ATP a livello renale utilizzando tecniche di spettroscopia applicata a risonanza magnetica [54] [55].

In corso di sepsi la disfunzione microvascolare è ascrivibile anche al danno endoteliale. L'attivazione dell'endotelio mediata dalle citochine pro-infiammatorie determina, infatti, un aumento dell'espressione di molecole di adesione, con conseguente aumento dell'adesione leucocitaria [56] (full text) [57] (full text) [58], aumentata espressione del TF (Tissue Factor) [59], che in associazione all'alterato equilibrio tra fattori pro-coagulanti ed anti-coagulanti può determinare la formazione di microtrombi a livello del microcircolo renale [22] [60] [61] (full text).

La disfunzione endoteliale determina la perdita dei meccanismi di vasodilatazione endotelio-dipendente mediata da NO, ed una aumentata risposta agli stimoli vasoconstrictori [62]. L'NO di derivazione endoteliale prodotto dalla eNOS (endothelial nitric oxide synthase) è infatti in grado di ridurre la disfunzione microvascolare determinando vasodilatazione, inibendo l'aggregazione piastrinica e l'attivazione leucocitaria. In caso di inibizione selettiva di eNOS si assiste ad un peggioramento dell'ischemia tissutale [63]. In corso di sepsi si osserva una aumentata produzione di NO mediata dalla nitrossido sintasi inducibile (iNOS), con riduzione dell'attività della eNOS, verosimilmente dipendente dall'aumentata attività della iNOS stessa [64] (full text) [65]. Tuttavia l'incremento di attività di iNOS è eterogeneo [66] [67] (full text), e questo in associazione ad una riduzione di attività di eNOS può concorrere a determinare alterazioni di perfusione microvascolare con conseguente ipossia tissutale [68] (full text). Vi sono inoltre evidenze che suggeriscono come l'inibizione selettiva



**Figura 2.**  
**Emodinamica glomerulare in corso di sepsi**

In corso di circolazione iperdinamica con aumento del RBF (Renal Blood Flow) una vasodilatazione dell'arteriola efferente maggiore rispetto a quella dell'afferente determina una riduzione del gradiente idraulico di filtrazione e riduzione del GFR (Glomerular filtration rate).  
Modificata da Prowle JR et al.



di iNOS possa determinare una riduzione delle alterazioni microcircolatorie e delle manifestazioni istologiche e funzionali renali in corso di sepsi [67] (full text).

In un modello animale è stata documentata a livello renale una aumentata attività di tutte le isoforme di NOS, ed in misura maggiore a livello corticale rispetto alla midollare: questo potrebbe supportare una relativa ischemia midollare per aumentato utilizzo degli shunts intrarenali [69]. In particolare sono state ipotizzate 4 tipologie di shunt microvascolare che possono determinare una esclusione anatomica o funzionale del circolo capillare-glomerulare, con passaggio diretto del flusso ematico dalle arteriole alle venule. Il primo tipo riguarda la presenza di shunt anatomici normalmente non attivi, e che diventano pervi come conseguenza della disfunzione del sistema del NO; il secondo tipo o shunt diffusivo prevede la diffusione diretta dell'ossigeno dalle arteriole alle venule che si trovano in stretta vicinanza e ha come risultato una bassa concentrazione di ossigeno nel sangue che perfonde i capillari; il terzo meccanismo di shunt, o shunt da furto prevede una alterata distribuzione del flusso sanguigno ad aree capillari poste tra loro in parallelo come conseguenza di alterata vasodilatazione e vasocostrizione arteriolare; il quarto meccanismo prevede una incapacità dell'emoglobina a rilasciare ossigeno in maniera sufficientemente rapida durante il passaggio a livello capillare (il cosiddetto oxygen off-loading shunt) [70].

In conclusione per quanto riguarda la disfunzione microvascolare ed endoteliale, l'instaurarsi di una condizione di AKI in corso di sepsi non è attribuibile esclusivamente ad un meccanismo di ipoperfusione d'organo sostenuta da una riduzione del flusso ematico renale. Infatti le evidenze sperimentali dimostrano che in corso di sepsi, almeno nella fase iniziale, si instaura una circolazione iperdinamica nella quale RBF è mantenuto o addirittura aumentato. Questo però non esclude che pur in presenza di un RBF conservato non si possano verificare delle alterazioni sia dell'emodinamica intraglomerulare che portano ad una riduzione del gradiente pressorio di ultrafiltrazione con perdita di GFR o che si possano verificare delle alterazioni di distribuzione del flusso ematico a livello microvascolare in grado di determinare aree di ischemia parenchimale.

## Ruolo dell'infiammazione e dei fattori immunitari nell'AKI in corso di sepsi

In corso di sepsi si determina un'intensa risposta infiammatoria a cui conseguono il rilascio in circolo di numerose citochine, l'attivazione del complemento, l'aumentata produzione di radicali dell'ossigeno e metaboliti dell'acido-arachidonico, l'attivazione della via estrinseca della coagulazione, l'attivazione dei linfociti T ed il reclutamento di neutrofili, macrofagi, piastrine e cellule endoteliali [71].

Mentre in passato l'attenzione si è prevalentemente focalizzata alla risposta pro-infiammatoria, successivamente [72] è stata avanzata l'ipotesi che, dopo un iniziale stato pro-infiammatorio, si perpetuasse una risposta dell'organismo in senso anti-infiammatorio di tipo compensatorio. Questo equilibrio tra fattori pro e anti-infiammatori sarebbe mirato da un lato all'eliminazione dei patogeni, e dall'altro a prevenire un danno all'ospite, derivante da una eccessiva attivazione dell'infiammazione stessa [73] (Figura 3).

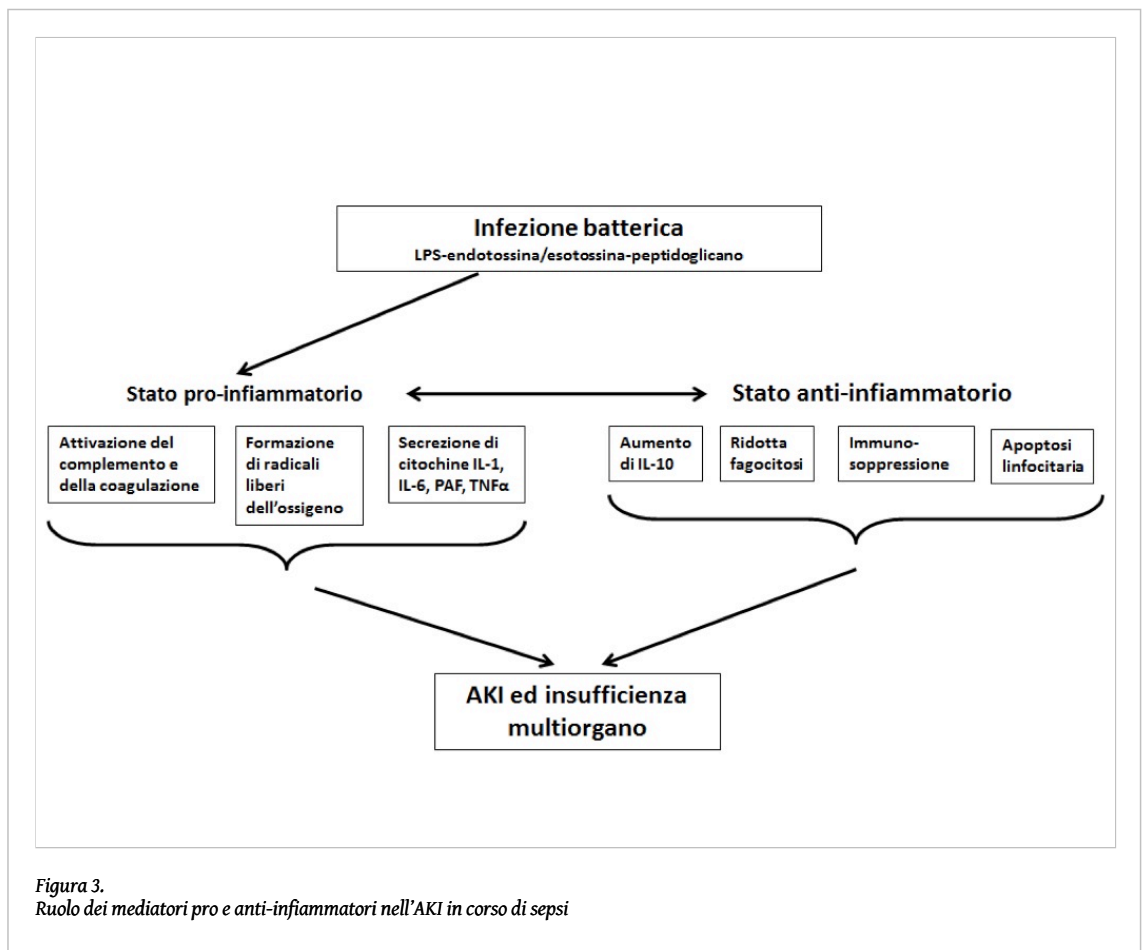
Le interazioni tra patogeno e ospite in corso di sepsi sono molto complesse e probabilmente la risposta dell'ospite è diversa nel corso del tempo. Non si possono inoltre trascurare sia le caratteristiche proprie del patogeno, quali la carica e la virulenza, sia quelle dell'ospite quali il substrato genetico, lo stato immunitario e le comorbidità [1] [74] [75]. Numerosi studi in letteratura hanno analizzato il possibile ruolo di diversi mediatori della flogosi e processi biomolecolari nella fisiopatologia dell'AKI in corso di sepsi.

### a) Apoptosi

Alcuni dati sperimentali suggeriscono che l'apoptosi indotta dal danno infiammatorio potrebbe rappresentare uno dei possibili meccanismi di AKI in corso di sepsi [22] [71] [76] [77]. In un modello murino di sepsi con AKI è stata riscontrata a livello autoptico una importante presenza a livello renale di cellule apoptotiche, sia di origine infiammatoria che renale. Inoltre è stata osservata una notevole riduzione del danno renale acuto con l'inibizione della caspasi-3, una proteasi coinvolta nell'avvio del processo apoptotico [77]. È stato inoltre documentato come elevate concentrazioni di LPS e TNF aggiunti a colture di cellule tubulari prossimali e di cellule endoteliali di derivazione glomerulare siano in grado di determinare un aumento dei mediatori pro-apoptotici, ed in particolare un aumento dell'espressione dell'mRNA di Fas e del Fas-associated death domain protein, con riduzione di quelli anti-apoptotici come Bcl-xL [78] [79]. L'inibizione delle caspasi al fine di prevenire il danno renale acuto in corso di sepsi ha ottenuto in alcuni studi risultati negativi, probabilmente dovuti alla mancata inibizione della produzione di specie reattive dell'ossigeno esercitato dalle caspasi stesse [80].

### b) TNF

L'espressione di TNF $\alpha$  è notevolmente aumentata in corso di sepsi. Alcuni studi sperimentali hanno evidenziato un possibile ruolo diretto del TNF $\alpha$  nello sviluppo di AKI [81] (full text) [82]. In uno studio sperimentale gli autori sono stati in grado di ridurre la perdita di GFR in modello di sepsi indotta da LPS neutralizzando il TNF $\alpha$  con TNFsp55 [82]. In uno studio sovrapponibile topi knock-out per TNFR1 (TNF receptor 1) erano meno prone allo sviluppo di AKI e presentavano minor grado di apoptosi su tessuto renale [81] (full text). Sfortunatamente in un ulteriore studio condotto su un modello suino gli autori hanno dimostrato





concentrazioni maggiori di TNF nei maiali settici rispetto ai controlli, ma senza differenze tra gli animali che sviluppavano AKI rispetto a quelli che non la sviluppavano [83] (full text). Inoltre in altri modelli sperimentali l'inibizione del TNF con anticorpi monoclonali non è stata in grado di fornire protezione dai danni derivanti dalla sepsi [84].

### DAMPs e PAMPs (Damage e Pathogen-Associated Molecular Pattern)

Recentemente è stato proposto [85] un modello in cui l'AKI in corso di sepsi sarebbe il risultato del danno infiammatorio e della risposta adattativa delle cellule tubulari ai DAMPs e PAMPs (Damage e Pathogen-Associated Molecular Pattern). Questi sono molecole o frazioni di origine citosolica o nucleare delle cellule dell'organismo (DAMPs) o dei patogeni (PAMPs). I DAMPs altrimenti noti con il termine di allarmine, sono componenti di cellule dell'ospite o della matrice extracellulare generate in corso di stress infiammatorio, e in generale in corso di danno o necrosi cellulare, e tra esse si possono annoverare HGBM1 (chromatin-associated protein high-mobility group box 1), le proteine della famiglia di S100, frammenti di DNA ed RNA, l'acido ialuronico, fibrinogeno, fibronectina, le Heat Shock Proteins e diverse interleuchine. I PAMPs invece sono componenti cellulari o frammenti di cellule batteriche, fungine, virus e parassiti tra cui il lipopolisaccaride (LPS), il peptidoglicano, i lipopeptidi, l'acido lipoteicoico, la flagellina, e i frammenti di DNA ed RNA dei patogeni stessi [86].

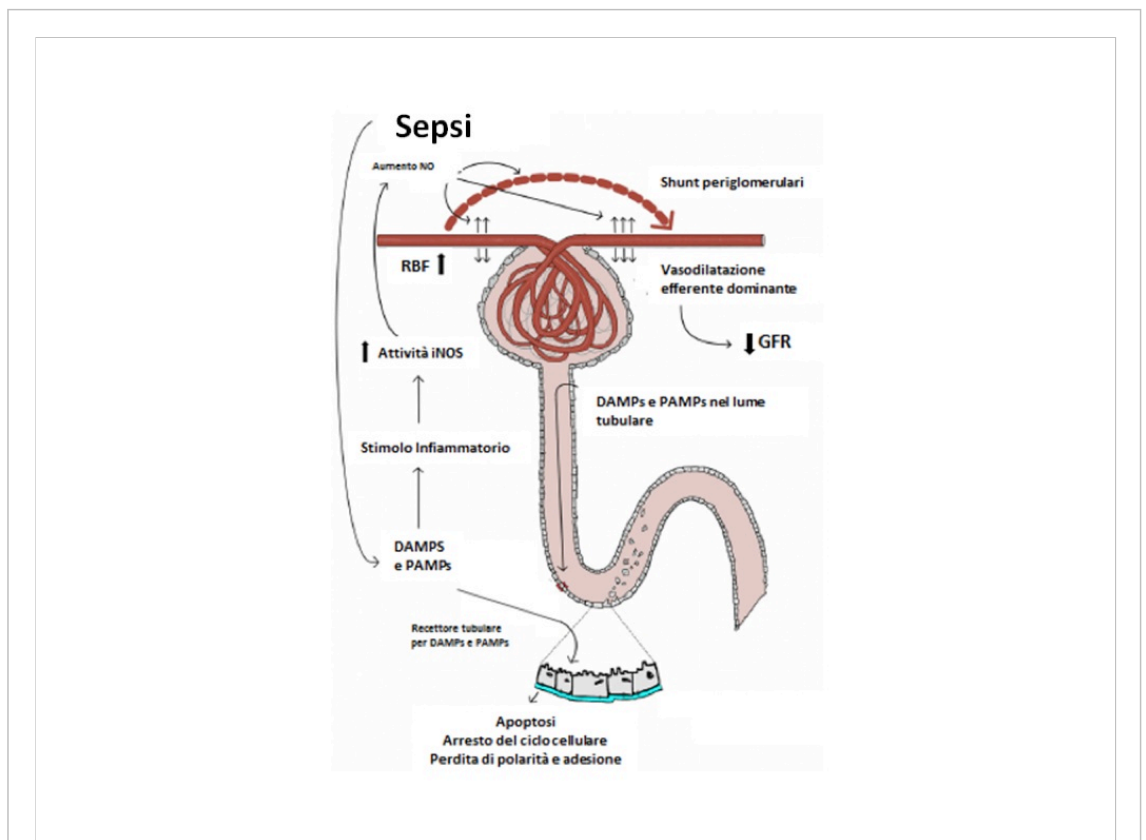
I DAMPs e i PAMPs interagiscono nell'organismo con i PRRs (Pattern Recognition Receptors), che svolgono un ruolo nel sistema immunitario innato riconoscendo vari segnali di pericolo (tra cui gli stessi DAMPs e PAMPs), ed attivando in risposta la cascata infiammatoria. I PRRs meglio studiati sono i Toll Like Receptors (TLRs), i Nod-like receptors ed i RIG-I-like receptors.

Il legame dei DAMPs e PAMPs ai PRRs da l'avvio ad una risposta sistemica infiammatoria coinvolgente il sistema immunitario cellulare ed umorale con produzione di citochine e chemochine e l'attivazione e mobilitazione delle cellule del sistema immunitario innato, tra cui le cellule dendritiche, i macrofagi, le cellule natural Killer ed i neutrofilii [87] (full text). Le cellule tubulari renali possono essere direttamente coinvolte dal processo infiammatorio, anche se evidenze suggeriscono un ruolo attivo nel modulare ed amplificare la risposta infiammatoria e il danno cellulare. Infatti le cellule tubulari sono in grado di riconoscere i DAMPs e PAMPs attraverso alcuni PRRs, ed in particolare TLR-2 e TLR-4 [88] (full text). L'interazione tra DAMPs e PAMPs con le cellule tubulari determina induzione di danno cellulare attraverso l'avvio dei processi apoptotici, arresto del ciclo cellulare, perdita della polarità cellulare e distacco dalla membrana basale tubulare. Le cellule tubulari "attivate" dal legame con i DAMPs e PAMPs possono esse stesse amplificare e mediare il danno infiammatorio esprimendo molecole co-stimolatorie che determinano la produzione di citochine e chemochine tra cui IL-6, IL-10, IL-18, TNFalfa, IL-8, IL1beta, Macrophage Inflammatory Protein 2 (MIP-2) [89] oltre ad una sovra-espressione di NF-kB attraverso la mediazione del fattore di differenziazione mieloide [90] (full text) (Figura 4) [91].

### Microvescicole

Tra i DAMPs sono da annoverare anche le micro vescicole, i livelli delle quali aumentano in corso di sepsi [92]. Le microvescicole sono delle particelle derivanti dalle membrane cellulari di dimensioni tra 0.2-2 µm. Le microvescicole contengono proteine e lipidi delle membrane cellulari e citoplasma delle cellule da cui originano. Possono essere prodotte da cellule differenti tra cui le cellule endoteliali, i globuli rossi, monociti e le piastrine. Uno degli stimoli alla produzione di microvescicole di origine endoteliale è il danno microvascolare [93] (full text) [94]. Le microvescicole esprimono sulla propria superficie due pro-coagulanti quali la Fosfatidil-serina e il Tissue Factor; inoltre contengono proteine, mRNAs e miRNAs

(microRNAs) in grado di influenzare i processi di angiogenesi e di apoptosi cellulare [95] [96] [97] (full text) [98] [99] (full text) [100]. Gli effetti delle microvescicole dipendono dalle cellule da cui originano oltre che dal loro stato di attivazione, e potrebbero avere un ruolo centrale nella patogenesi della sepsi e dello shock settico [101] (full text) e in particolare nell'AKI in corso di sepsi [92] [102] Figura 5. In un modello murino di sepsi la maggior parte delle micro-vescicole era di origine piastrinica (85%), con una minoranza di origine endoteliale, monocitaria ed eritrocitaria [92]. La presenza di microvescicole è stata documentata anche in soggetti sani [101] (full text) [102] [103], anche se gli aumenti più rilevati dei loro livelli sono caratteristici della sepsi [92]. Le microvescicole sono in grado di modulare la produzione endoteliale di ossido nitrico e la produzione di prostaciline, di attivare la cascata della coagulazione, di stimolare la produzione di citochine, di aumentare la chemiotassi monocitaria attraverso l'aumento dell'espressione delle molecole di adesione e dei recettori chemochinici [101] (full text) [102] [103]. L'iniezione in ratti non settici di microvescicole ottenute da ratti settici è stata in grado di determinare le stesse alterazioni emodinamiche, infiammatorie e di stress ossidativo osservate in corso di sepsi [102]. È stato inoltre dimostrato che le microvescicole derivanti da soggetti sani non sono in grado di determinare variazioni in senso pro-infiammatorio e di stress ossidativo come quelle derivanti da pazienti settici [104]. Inoltre le microvescicole di origine endoteliale contengono anche altri pro-coagulanti, tra cui CD 105 o endogлина un recettore ausiliario del TGF-beta altamente espresso sulle cellule endoteliali, che possono essere implicati nell'insorgenza di coagulazione vascolare disseminata [105] [106] [107] (full text).



**Figura 4.**  
Meccanismo fisiopatologico di danno renale mediato da DAMPs e PAMPs

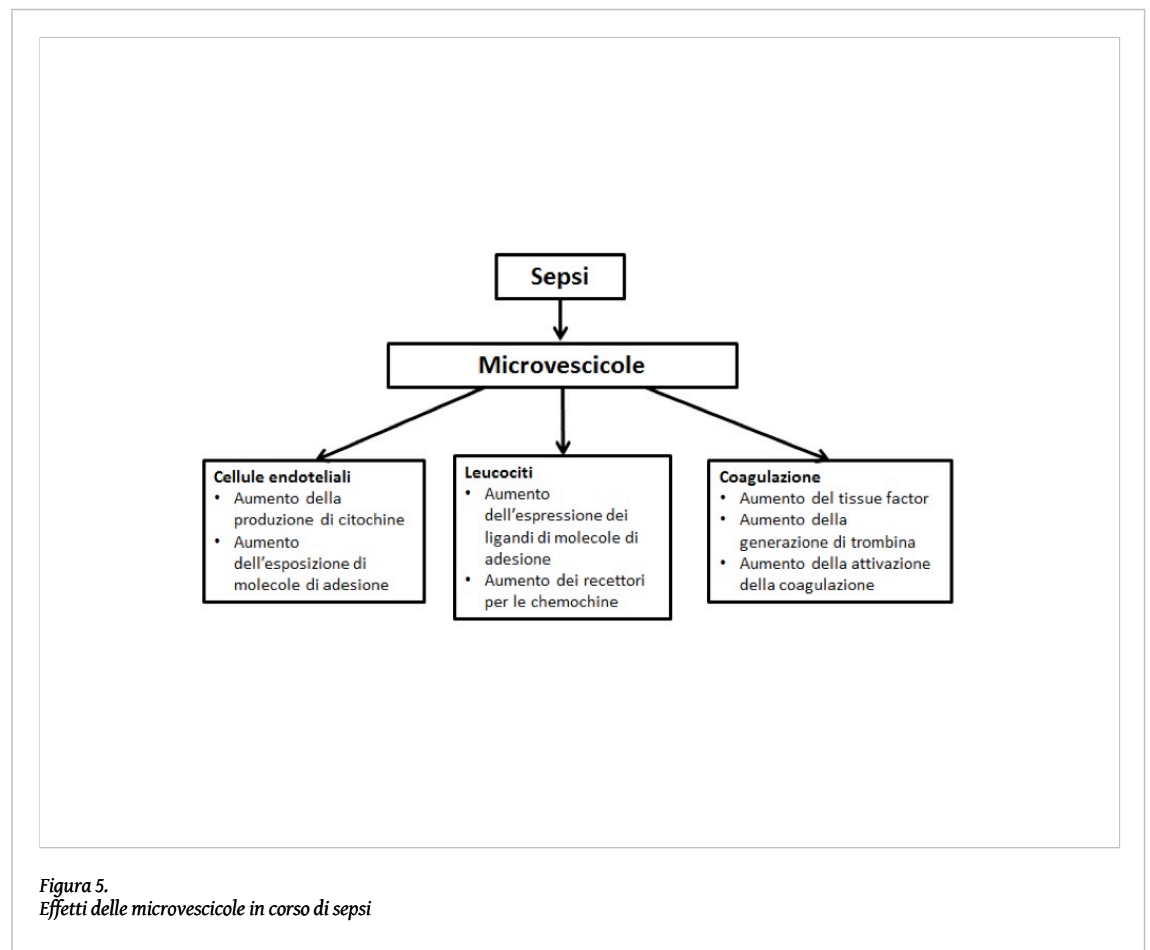
NO ossido nitrico, RBF renal blood flow, iNOS NO sintasi inducibile, DAMPs damage-associated molecular patterns, PAMPs pathogen-associated molecular patterns, GRF glomerular filtration rate. Modificata da Pettilä et al.

Le microvescicole potrebbero esercitare anche un'azione anti-infiammatoria ed immunosoppressiva. Le microvescicole di derivazione piastrinica ottenuta da concentrati piastrinici per trasfusione infatti sono in grado di alterare la funzione dei macrofagi e cellule dendritiche oltre a ridurre la sintesi e liberazione di TNF $\alpha$  [108] (full text). Allo stesso modo esistono evidenze in base alle quali le microvescicole di derivazione polimorfonucleata possono inibire la chemiotassi dei neutrofilii [109] (full text).

## Conclusioni

La sepsi è una grave condizione clinica la cui incidenza è in aumento ed è caratterizzata da una elevata mortalità. La sepsi è di frequente complicata da insufficienza multiorgano, ed in particolare da insufficienza renale acuta. Nonostante i notevoli progressi compiuti nel trattamento, nelle tecniche di monitoraggio e nelle tecniche di supporto i meccanismi fisiopatologici responsabili dell'AKI in corso di sepsi non sono ancora del tutto definiti.

Le ipotesi classiche che consideravano anche questa forma di AKI un'esclusiva espressione di ipoperfusione d'organo non hanno trovato conferma nelle evidenze sperimentali, che invece documentano la presenza di un flusso ematico renale aumentato o comunque mantenuto. Al momento sembrano avere maggior solidità le ipotesi che mettono al centro del processo patogenetico la cascata infiammatoria ed i suoi mediatori. Le alterazioni dell'emodinamica intraglomerulare che ne conseguono determinano perdita del gradiente pressorio di filtrazione per disregolazione del tono vascolare delle arteriole efferenti ed afferenti, con conseguente riduzione del GFR. I mediatori dell'infiammazione e altre componenti circolanti che derivano dalla presenza dei patogeni e della loro interazione con l'organismo, anche attraverso l'effetto dei DAMPs e PAMPs possono inoltre determinare un



danno tubulare diretto innescando una risposta adattativa delle cellule tubulari che amplifica e potenzia il danno microvascolare, endoteliale ed infiammatorio.

Sono necessari ulteriori studi per meglio definire i complessi meccanismi che concorrono alla patogenesi delle alterazioni nella sepsi. La comprensione più approfondita di tali aspetti fisiopatologici potrebbe rappresentare il presupposto per individuare il razionale di interventi di supporto specifico rivolti alla modulazione dei processi di attivazione dell'immunità e dell'infiammazione in corso di AKI associata a sepsi.

## Bibliografia

- [1] Angus DC, Wax RS Epidemiology of sepsis: an update. *Critical care medicine* 2001 Jul;29(7 Suppl):S109-16
- [2] Mayr FB, Yende S, Angus DC et al. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014 Jan 1;5(1):4-11
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine* 2013 Feb;39(2):165-228
- [4] Ostermann M, Chang RW Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical care medicine* 2007 Aug;35(8):1837-43; quiz 1852
- [5] Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva anestesologica* 2011 Nov;77(11):1072-83 (full text)
- [6] Hoste EA, Clermont G, Kersten A et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care (London, England)* 2006;10(3):R73 (full text)
- [7] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)* 2004 Aug;8(4):R204-12 (full text)
- [8] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2007;11(2):R31 (full text)
- [9] Ricci Z, Cruz D, Ronco C et al. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney international* 2008 Mar;73(5):538-46
- [10] Medve L, Antek C, Palocz B et al. Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. *BMC nephrology* 2011 Sep 13;12:43 (full text)
- [11] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 Aug 17;294(7):813-8
- [12] Bagshaw SM, George C, Bellomo R et al. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Critical care (London, England)* 2008;12(2):R47 (full text)
- [13] Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive care medicine* 2009 May;35(5):871-81
- [14] Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney international* 2010 Mar;77(6):527-35
- [15] Wen X, Peng Z, Kellum JA et al. Pathogenesis of acute kidney injury: effects of remote tissue damage on the kidney. *Contributions to nephrology* 2011;174:129-37
- [16] Lameire NH, Bagga A, Cruz D et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet (London, England)* 2013 Jul 13;382(9887):170-9
- [17] Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Jan;20(1):223-8 (full text)
- [18] Waikar SS, Curhan GC, Wald R et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Apr;17(4):1143-50 (full text)
- [19] Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Nov;16(11):3365-70 (full text)
- [20] Langenberg C, Bagshaw SM, May CN et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Critical care (London, England)* 2008;12(2):R38 (full text)
- [21] Takasu O, Gaut JP, Watanabe E et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013 Mar 1;187(5):509-17
- [22] Lerolle N, Nochy D, Guérot E et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive care medicine* 2010 Mar;36(3):471-8
- [23] Castellano G, Stasi A, Intini A et al. Endothelial dysfunction and renal fibrosis in endotoxemia-induced oliguric kidney injury: possible role of LPS-binding protein. *Critical care (London, England)* 2014 Sep 27;18(5):520 (full text)
- [24] Zarjou A, Agarwal A Sepsis and acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011 Jun;22(6):999-1006 (full text)
- [25] Redl H, Schlag G, Bahrami S et al. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. *Edwin A Deitch. Shock* 9(1):1-11, 1998. *Shock (Augusta, Ga.)* 1998 Dec;10(6):442-5

- [26] Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PS et al. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *The Journal of clinical investigation* 2009 Oct;119(10):2868-78
- [27] Angus DC, van der Poll T Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2013 Nov 21;369(21):2063 (full text)
- [28] Bellomo R, Bagshaw S, Langenberg C et al. Pre-renal azotemia: a flawed paradigm in critically ill septic patients? *Contributions to nephrology* 2007;156:1-9
- [29] Schrier RW, Wang W Acute renal failure and sepsis. *The New England journal of medicine* 2004 Jul 8;351(2):159-69
- [30] Langenberg C, Bellomo R, May C et al. Renal blood flow in sepsis. *Critical care (London, England)* 2005 Aug;9(4):R363-74 (full text)
- [31] Saotome T, Ishikawa K, May CN et al. The impact of experimental hypoperfusion on subsequent kidney function. *Intensive care medicine* 2010 Mar;36(3):533-40
- [32] Chua HR, Glassford N, Bellomo R et al. Acute kidney injury after cardiac arrest. *Resuscitation* 2012 Jun;83(6):721-7
- [33] Bradley VE, Shier MR, Lucas CE et al. Renal hemodynamic response to furosemide in septic and injured patients. *Surgery* 1976 May;79(5):549-54
- [34] Brenner M, Schaer GL, Mallory DL et al. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest* 1990 Jul;98(1):170-9
- [35] Badr KF, Kelley VE, Rennke HG et al. Roles for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney international* 1986 Oct;30(4):474-80 (full text)
- [36] Kikeri D, Pennell JP, Hwang KH et al. Endotoxemic acute renal failure in awake rats. *The American journal of physiology* 1986 Jun;250(6 Pt 2):F1098-106
- [37] Ravikant T, Lucas CE Renal blood flow distribution in septic hyperdynamic pigs. *The Journal of surgical research* 1977 Mar;22(3):294-8
- [38] Langenberg C, Wan L, Egi M et al. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney international* 2006 Jun;69(11):1996-2002
- [39] Langenberg C, Wan L, Egi M et al. Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive care medicine* 2007 Sep;33(9):1614-8
- [40] Prowle JR, Bellomo R Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Seminars in nephrology* 2015 Jan;35(1):64-74
- [41] Legrand M, Mik EG, Johannes T et al. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)* 2008 Jul-Aug;14(7-8):502-16 (full text)
- [42] Evans RG, Ince C, Joles JA et al. Haemodynamic influences on kidney oxygenation: clinical implications of integrative physiology. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2013 Feb;40(2):106-22
- [43] De Backer D, Donadello K, Taccone FS et al. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Annals of intensive care* 2011 Jul 19;1(1):27
- [44] Verdant CL, De Backer D, Bruhn A et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Critical care medicine* 2009 Nov;37(11):2875-81
- [45] Seely KA, Holthoff JH, Burns ST et al. Hemodynamic changes in the kidney in a pediatric rat model of sepsis-induced acute kidney injury. *American journal of physiology. Renal physiology* 2011 Jul;301(1):F209-17 (full text)
- [46] Holthoff JH, Wang Z, Seely KA et al. Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney international* 2012 Feb;81(4):370-8
- [47] Dyson A, Bezemer R, Legrand M et al. Microvascular and interstitial oxygen tension in the renal cortex and medulla studied in a 4-h rat model of LPS-induced endotoxemia. *Shock (Augusta, Ga.)* 2011 Jul;36(1):83-9
- [48] Almac E, Siegemund M, Demirci C et al. Microcirculatory recruitment maneuvers correct tissue CO2 abnormalities in sepsis. *Minerva anesthesiologica* 2006 Jun;72(6):507-19 (full text)
- [49] Schumacker PT, Chandel N, Agusti AG et al. Oxygen conformance of cellular respiration in hepatocytes. *The American journal of physiology* 1993 Oct;265(4 Pt 1):L395-402
- [50] Chvojka J, Sykora R, Krouzecky A et al. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Critical care (London, England)* 2008;12(6):R164 (full text)
- [51] Legrand M, Bezemer R, Kandil A et al. The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *Intensive care medicine* 2011 Sep;37(9):1534-42
- [52] Johannes T, Mik EG, Ince C et al. Nonresuscitated endotoxemia induces microcirculatory hypoxic areas in the renal cortex in the rat. *Shock (Augusta, Ga.)* 2009 Jan;31(1):97-103
- [53] Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN et al. Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: Effect of norepinephrine. *Critical care medicine* 2003 Oct;31(10):2509-13
- [54] May C, Wan L, Williams J et al. A technique for the simultaneous measurement of renal ATP, blood flow and pH in a large animal model of septic shock. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 2007 Mar;9(1):30-3
- [55] May C, Wan L, Williams J et al. A technique for the measurement of renal ATP in a large animal model of septic shock. *The International journal of artificial organs* 2005 Jan;28(1):16-21
- [56] Wu L, Tiwari MM, Messer KJ et al. Peritubular capillary dysfunction and renal tubular epithelial cell stress following lipopolysaccharide administration in mice. *American journal of physiology. Renal physiology* 2007 Jan;292(1):F261-8 (full text)
- [57] Peters K, Unger RE, Brunner J et al. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovascular research* 2003 Oct 15;60(1):49-57 (full text)
- [58] De Backer D, Creteur J, Preiser JC et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002 Jul 1;166(1):98-104
- [59] Drake TA, Cheng J, Chang A et al. Expression of tissue factor, thrombomodulin, and E-selectin in baboons with lethal *Escherichia coli* sepsis. *The American journal of pathology* 1993 May;142(5):1458-70



- [60] Creasey AA, Reinhart K Tissue factor pathway inhibitor activity in severe sepsis. *Critical care medicine* 2001 Jul;29(7 Suppl):S126-9
- [61] Levi M, van der Poll T, Büller HR et al. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004 Jun 8;109(22):2698-704 (full text)
- [62] Losser MR, Forget AP, Payen D et al. Nitric oxide involvement in the hemodynamic response to fluid resuscitation in endotoxic shock in rats. *Critical care medicine* 2006 Sep;34(9):2426-31
- [63] He X, Su F, Velissaris D et al. Administration of tetrahydrobiopterin improves the microcirculation and outcome in an ovine model of septic shock. *Critical care medicine* 2012 Oct;40(10):2833-40
- [64] Chauhan SD, Seggara G, Vo PA et al. Protection against lipopolysaccharide-induced endothelial dysfunction in resistance and conduit vasculature of iNOS knockout mice. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2003 Apr;17(6):773-5 (full text)
- [65] Heemskerck S, Masereeuw R, Russel FG et al. Selective iNOS inhibition for the treatment of sepsis-induced acute kidney injury. *Nature reviews. Nephrology* 2009 Nov;5(11):629-40
- [66] Cunha FQ, Assreuy J, Moss DW et al. Differential induction of nitric oxide synthase in various organs of the mouse during endotoxaemia: role of TNF-alpha and IL-1-beta. *Immunology* 1994 Feb;81(2):211-5
- [67] Tiwari MM, Brock RW, Megyesi JK et al. Disruption of renal peritubular blood flow in lipopolysaccharide-induced renal failure: role of nitric oxide and caspases. *American journal of physiology. Renal physiology* 2005 Dec;289(6):F1324-32 (full text)
- [68] Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2008 May;15(5):399-413 (full text)
- [69] Langenberg C, Gobe G, Hood S et al. Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. *Critical care medicine* 2014 Jan;42(1):e58-67
- [70] Ince C, Sinaasappel M Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Critical care medicine* 1999 Jul;27(7):1369-77
- [71] Gustot T Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Current opinion in critical care* 2011 Apr;17(2):153-9
- [72] Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA et al. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997 Jul;112(1):235-43
- [73] van der Poll T, Opal SM Host-pathogen interactions in sepsis. *The Lancet. Infectious diseases* 2008 Jan;8(1):32-43
- [74] Guidet B, Aegerter P, Gauzit R et al. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest* 2005 Mar;127(3):942-51
- [75] Doi K, Leelahavanichkul A, Hu X et al. Pre-existing renal disease promotes sepsis-induced acute kidney injury and worsens outcome. *Kidney international* 2008 Oct;74(8):1017-25
- [76] Koçkara A, Kayataş M Renal cell apoptosis and new treatment options in sepsis-induced acute kidney injury. *Renal failure* 2013;35(2):291-4
- [77] Lee SY, Lee YS, Choi HM et al. Distinct pathophysiologic mechanisms of septic acute kidney injury: role of immune suppression and renal tubular cell apoptosis in murine model of septic acute kidney injury. *Critical care medicine* 2012 Nov;40(11):2997-3006
- [78] Jo SK, Cha DR, Cho WY et al. Inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce Fas-mediated apoptosis in renal tubular cells. *Nephron* 2002 Jul;91(3):406-15
- [79] Messmer UK, Briner VA, Pfeilschifter J et al. Tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney international* 1999 Jun;55(6):2322-37
- [80] Cauwels A, Janssen B, Waeytens A et al. Caspase inhibition causes hyperacute tumor necrosis factor-induced shock via oxidative stress and phospholipase A2. *Nature immunology* 2003 Apr;4(4):387-93
- [81] Cunningham PN, Wang Y, Guo R et al. Role of Toll-like receptor 4 in endotoxin-induced acute renal failure. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2004 Feb 15;172(4):2629-35 (full text)
- [82] Knotek M, Rogachev B, Wang W et al. Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney international* 2001 Jun;59(6):2243-9
- [83] Benes J, Chvojka J, Sykora R et al. Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Critical care (London, England)* 2011;15(5):R256 (full text)
- [84] Rodriguez-Wilhelmi P, Montes R, Matsukawa A et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibition reduces CXCL-8 levels but fails to prevent fibrin generation and does not improve outcome in a rabbit model of endotoxic shock. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 2003 Apr;141(4):257-64
- [85] Gomez H, Ince C, De Backer D et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock (Augusta, Ga.)* 2014 Jan;41(1):3-11
- [86] Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR et al. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence* 2014 Jan 1;5(1):36-44
- [87] Akcay A, Nguyen Q, Edelstein CL et al. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators of inflammation* 2009;2009:137072 (full text)
- [88] Wolfs TG, Buurman WA, van Schadewijk A et al. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN-gamma and TNF-alpha mediated up-regulation during inflammation. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2002 Feb 1;168(3):1286-93 (full text)
- [89] Bonventre JV, Zuk A Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney international* 2004 Aug;66(2):480-5
- [90] Castoldi A, Braga TT, Correa-Costa M et al. TLR2, TLR4 and the MYD88 signaling pathway are crucial for neutrophil migration in acute kidney injury induced by sepsis. *PLoS one* 2012;7(5):e37584 (full text)
- [91] Pettilä V, Bellomo R Understanding acute kidney injury in sepsis. *Intensive care medicine* 2014 Jul;40(7):1018-20
- [92] Zafrani L, Gerotziafas G, Byrnes C et al. Calpastatin controls polymicrobial sepsis by limiting procoagulant microparticle release. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012 Apr 1;185(7):744-55



- [93] Spronk PE, Zandstra DF, Ince C et al. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Critical care* (London, England) 2004 Dec;8(6):462-8 (full text)
- [94] Sriskandan S, Altmann DM The immunology of sepsis. *The Journal of pathology* 2008 Jan;214(2):211-23
- [95] Burger D, Schock S, Thompson CS et al. Microparticles: biomarkers and beyond. *Clinical science* (London, England : 1979) 2013 Apr;124(7):423-41
- [96] Kim HK, Song KS, Chung JH et al. Platelet microparticles induce angiogenesis in vitro. *British journal of haematology* 2004 Feb;124(3):376-84
- [97] Leroyer AS, Rautou PE, Silvestre JS et al. CD40 ligand+ microparticles from human atherosclerotic plaques stimulate endothelial proliferation and angiogenesis a potential mechanism for intraplaque neovascularization. *Journal of the American College of Cardiology* 2008 Oct 14;52(16):1302-11 (full text)
- [98] Huang PH, Huang SS, Chen YH et al. Increased circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles and decreased circulating endothelial progenitor cell levels in hypertensive patients with microalbuminuria. *Journal of hypertension* 2010 Aug;28(8):1655-65
- [99] Distler JH, Akhmetshina A, Dees C et al. Induction of apoptosis in circulating angiogenic cells by microparticles. *Arthritis and rheumatism* 2011 Jul;63(7):2067-77 (full text)
- [100] Huber LC, Jünger A, Distler JH et al. The role of membrane lipids in the induction of macrophage apoptosis by microparticles. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death* 2007 Feb;12(2):363-74
- [101] Meziani F, Delabranche X, Asfar P et al. Bench-to-bedside review: circulating microparticles--a new player in sepsis? *Critical care* (London, England) 2010;14(5):236 (full text)
- [102] Mortaza S, Martinez MC, Baron-Menguy C et al. Detrimental hemodynamic and inflammatory effects of microparticles originating from septic rats. *Critical care medicine* 2009 Jun;37(6):2045-50
- [103] Puddu P, Puddu GM, Cravero E et al. The involvement of circulating microparticles in inflammation, coagulation and cardiovascular diseases. *The Canadian journal of cardiology* 2010 Apr;26(4):140-5
- [104] Mastronardi ML, Mostefai HA, Meziani F et al. Circulating microparticles from septic shock patients exert differential tissue expression of enzymes related to inflammation and oxidative stress. *Critical care medicine* 2011 Jul;39(7):1739-48
- [105] Delabranche X, Boisramé-Helms J, Asfar P et al. Microparticles are new biomarkers of septic shock-induced disseminated intravascular coagulopathy. *Intensive care medicine* 2013 Oct;39(10):1695-703
- [106] Zafrani L, Ince C, Yuen PS et al. Microparticles during sepsis: target, canary or cure? *Intensive care medicine* 2013 Oct;39(10):1854-6
- [107] Kapur NK, Morine KJ, Letarte M et al. Endoglin: a critical mediator of cardiovascular health. *Vascular health and risk management* 2013;9:195-206 (full text)
- [108] Sadallah S, Eken C, Martin PJ et al. Microparticles (ectosomes) shed by stored human platelets downregulate macrophages and modify the development of dendritic cells. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) 2011 Jun 1;186(11):6543-52 (full text)
- [109] Dalli J, Norling LV, Renshaw D et al. Annexin 1 mediates the rapid anti-inflammatory effects of neutrophil-derived microparticles. *Blood* 2008 Sep 15;112(6):2512-9 (full text)