

# Infiammazione cronica e rischio cardiovascolare in emodialisi

G. Pertosa, S. Simone, M. Soccio, D. Marrone, G. Grandaliano

Divisione di Nefrologia, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari - Policlinico, Bari

## Chronic inflammation and cardiovascular risk in hemodialysis

*Cardiovascular disease (CVD) remains the main cause of morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease (ESRD). Traditional risk factors are common in ESRD patients, but they alone may not be sufficient to account for the high prevalence of CVD in this population. Recent clinical evidence demonstrates that chronic inflammation, a non traditional risk factor which is commonly observed in ESRD patients, may be associated with the presence of poor nutritional parameters and progressive atherosclerotic CVD. Based on these observations, the presence in ESRD patients of a syndrome consisting in malnutrition, signs of systemic chronic inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) has recently been suggested. A central role in this syndrome is played by the proinflammatory cytokines generated in response to factors such as chronic renal failure and infectious-inflammatory co-morbid disease. It is now clear that the immune response, both innate and adaptive, is the main cause of inflammation characterising atherosclerosis. As there is as yet no recognized, or even proposed, treatment for ESRD patients with chronic inflammation, it would be of obvious interest to study the long-term effect of various inflammatory treatment strategies on the nutritional and cardiovascular status as well as the outcome in these patients. (G Ital Nefrol 2003; 20: 631-40)*

**KEY WORDS:** Atherosclerosis, Chronic renal failure, Cytokines, Inflammation, Malnutrition

**PAROLE CHIAVE:** Aterosclerosi, Insufficienza renale cronica, Citochine, Infiammazione, Malnutrizione

## Presentazione dei casi clinici

### Caso n. 1

Donna di 65 anni, in trattamento dialitico da 12 anni per insufficienza renale cronica (IRC) secondaria a nefropatia diabetica. Familiarità per patologia cardiovascolare. Epatopatia HCV correlata. Cinque anni prima del ricovero diagnosi di neuropatia diabetica. Da quattro anni affetta da iperparatiroidismo secondario (PTH: 490 µgr/mL). Negli ultimi tre anni, durante le sedute emodialitiche, la paziente ha presentato episodi di ipotensione arteriosa, crisi ipoglicemiche, episodi di aritmia cardiaca (fibrillazione atriale). Da circa 24 mesi la paziente è stabilmente in trattamento emodialitico quadrisettimanale (15h/sett.) in acetate-free biofiltration (AFB), utilizzando una membrana in acrilonitrile (AN 69S, Hospal, Italia). Quindici giorni prima del ricovero, riscontro di valori di Hb 9.4 g/dL, Hct 28%, Kt/V 1.31, CaxP pre 55, K 4.5 mEq/L, albumina 3.6 g/dL, colesterolo Tot. 87 mg/dL, Trigliceridi 95 mg/dL, sPCR

0.7 mg/dL (vn:0-0.5), Ferro 42 mg/dL, Ferritina 4364 mg/dL, b2-m 35.6 mg/L. Ecocardio 2D Doppler: calcificazioni dell'anello mitralico; calcificazioni lineari delle pareti dell'aorta; dilatazione del cuore sinistro; FE 40% e spessore del setto interventricolare di 12 mm (vn < 15 mm). Ecodoppler dei tronchi sovraortici (TSA): aumento dello spessore mediointimale delle aa succlavie, carotidi comuni ed interne. Ecodoppler del distretto arterioso arti inferiori: sovraccarico aterosclerotico di grado severo del circolo tibiale bilateralmente.

Ricovero presso l'Unità di Terapia Intensiva della Divisione di Cardiologia per "Crisi lipotimica, stato confusionale, sudorazione profusa. Evidenza di Infarto Acuto del Miocardio". Successivo trasferimento presso il Reparto di Rianimazione per "Edema Polmonare ed Insufficienza Respiratoria Severa". Decesso.

### Caso n. 2

Uomo di 56 anni in trattamento emodialitico da otto

anni per IRC secondaria a glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA. Fumatore (>20 sig/die dall'età di 17 anni). Da circa dieci anni prima del ricovero diagnosi di cardiomiopatia dilatativa (FE < 25%) in trattamento con digitale. Da cinque anni affetto da Iperparatiroidismo secondario (PTH: 1800 mgr/ml). Negli ultimi due anni, durante le sedute emodialitiche, il paziente presenta frequenti episodi di ipotensione arteriosa (PA 70/50 mmHg). Il paziente è in trattamento emodialitico stabile trisettimanale (12h/sett.) da 12 mesi con emodiafiltrazione (EDF) on line, utilizzando una membrana in poliammide (Gambro, Italia). Un mese prima del ricovero, riscontro di valori di Hb 12.4 g/dL, Hct 37.4%, Kt/V 1.37, CaxP pre 78. K 6.5 mEq/L, albumina 4.7 g/dL, colesterolo Tot. 210 mg/dL, trigliceridi 140 mg/dL, sPCR 1.0 mg/dL, ferro 42 mg/dL, ferritina 669 mg/dL. Tre mesi prima del ricovero Ecocardio 2D doppler: calcificazioni dell'anello mitralico; calcificazioni lineari delle pareti dell'aorta; dilatazione del cuore sinistro; FE 25% e dello spessore setto interventricolare 12 mm (vn < 15 mm). Eco TSA: aumento dello spessore mediointimale delle aa succlavie, carotidi comuni ed interne. Ateromasie delle biforcazioni carotidiche. Eco distretto arterioso arti inferiori: sovraccarico aterosclerotico di grado severo del circolo tibiale bilateralmente. Successivamente durante una seduta dialitica riscontro di flutter atriale ed ipotensione asintomatica (PA 90/60 mmHg). ECG: Flutter atriale di tipo comune con conduzione AV variabile (3:1-4:1), FV 80 bpm. Ricovero presso la Divisione di Cardiologia: sospensione della digitale ed inizio della terapia con cordarone. Durante il ricovero, per la presenza di un flutter atriale resistente alla cardioversione farmacologica, si procede in II giornata ad ablazione transcatetere, mediante radiofrequenza, dell'istmo posteriore dell'atrio destro. In IV giornata, per blocco AV 2:1 sopra-hissiano si procede a posizionamento di stimolatore temporaneo. In VI giornata impianto di pacemaker definitivo DDD per ulteriore blocco AV. Dimissione in VIII giornata.

## Discussione

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nei pazienti uremici cronici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo (1). In questi pazienti l'aterosclerosi assume caratteri progressivi ed evolutivi spesso molto severi, determinando complicanze fatali, quali insufficienza cardiaca congestizia (dal 31% al 41% dei casi), ipertrofia ventricolare sinistra evidenziata all'ecocardiogramma (nel 74% dei casi), danno coronarico (41%) ed incidenti cerebro-vascolari (15.3%) (1).

Numerosi sono i fattori implicati nella patogenesi delle malattie cardiovascolari nei pazienti con IRC. Si è soliti distinguere:

1. Fattori di rischio cardiovascolare "classici": età, sesso, predisposizione familiare, diabete, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità, scarsa attività fisica.

2. Fattori di rischio cardiovascolare "specifici" dello stato uremico: anemia, iperparatiroidismo, bioincompatibilità delle membrane dialitiche.

3. Fattori di rischio cardiovascolare "emergenti": infezioni, infiammazioni, iperomocisteinemia.

## *Ipertensione*

L'ipertensione gioca un ruolo importante nella patogenesi di eventi cardiovascolari in emodialisi (ED)(2). Tuttavia, il range ottimale dei valori di pressione arteriosa in ED non è ancora stabilito. Zager et al, hanno osservato un aumento di mortalità cardiovascolare in HD, in soggetti con pressione arteriosa sistolica post-dialitica  $\geq 180$  mmHg e pressione arteriosa diastolica  $\geq 90$  mmHg ma anche in soggetti con bassi valori di pressione arteriosa sistolica post-dialitica. Pertanto secondo questi Autori la relazione tra pressione arteriosa e mortalità nei pazienti in ED "descrive una curva ad U" (3).

## *Diabete*

Un terzo dei pazienti in terapia dialitica è diabetico.

Il 36% dei pazienti diabetici presenta all'inizio del trattamento dialitico coronaropatie (4). Uno studio di Herzog et al. (5) dimostra che pazienti diabetici uremici di età superiore ai 65 anni e con anamnesi positiva per patologie infartuali miocardiche hanno in media un'aspettativa di vita inferiore ad un anno.

## *Dislipidemia*

La prevalenza di dislipidemia nell'IRC è più alta rispetto alla popolazione generale. Essa varia in base alla causa dell'insufficienza renale e alle abitudini alimentari (6).

Sulla base dei risultati ottenuti da 16 studi si è configurato un quadro delle più frequenti dislipidemie presenti nel paziente uremico: in genere sono presenti livelli più elevati LDL-colesterolo, colesterolo totale, trigliceridi, apolipoproteina A e B, lipoproteina a (Lpa) e livelli più bassi di HDL-colesterolo. Tuttavia, la prevalenza di livelli elevati di colesterolo totale e LDL-colesterolo sierici è relativamente più alta nei pazienti con IRC e sindrome nefrosica e nei pazienti in dialisi peritoneale, mentre è più bassa nei pazienti in ED.

In uno studio tedesco (4), 196 uremici cronici con diabete mellito sono stati seguiti per 45 mesi dall'inizio del trattamento dialitico: il 61% dei pazienti deceduti per patologie cardiovascolari (prevalentemente infarto del miocardio) presentavano elevati livelli sierici di colesterolo totale, LDL-colesterolo, apolipoproteina B ed un più alto rapporto LDL/HDL. Pertanto, la presenza di elevati

livelli di LDL-colesterolo nei pazienti uremici diabetici è predittivo di un più alto rischio di morte improvvisa.

Elevati livelli di Lpa, inoltre, sono considerati fattori di rischio indipendenti per coronaropatie nei pazienti emodializzati. Ciò è emerso da uno studio recente di Oshashi et al (7) che, analizzando una popolazione di pazienti con glomerulonefrite cronica e nefropatia diabetica per 5 anni, hanno riscontrato una mortalità del 26%, legata per il 78% dei casi a patologie cardiovascolari. In questi pazienti sono stati evidenziati livelli sierici significativamente elevati di lipoproteina A.

### Anemia

Un quadro di anemia normocromica e normocitica è generalmente presente nella quasi totalità dei pazienti affetti da IRC, sia in fase predialitica che durante il trattamento depurativo sostitutivo.

Sia nel paziente con IRC in terapia conservativa che in quello sottoposto a trattamento dialitico cronico, l'anemia contribuisce allo stato cronico di affaticamento e malessere lamentato dalla maggior parte dei pazienti uremici (riduzione delle funzioni sessuali, cognitive, capacità aerobica), e al conseguente deterioramento della qualità di vita.

Inoltre, l'anemia determina ipertrofia ventricolare sinistra, peggioramento dell'insufficienza cardiaca, episodi anginosi e progressione dell'insufficienza renale cronica (8).

Uno studio retrospettivo di Levin A. et al (8), ha valutato la prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra (stimata come "left Ventricular Mass Index" all'ecocardiogramma) in pazienti con valori di clearance della creatinina progressivamente più bassi. Questi autori hanno dimostrato che l'ipertrofia ventricolare sinistra aumenta con il progressivo deterioramento della funzionalità renale. Inoltre, si è dimostrato che l'anemia, insieme alla pressione arteriosa sistolica e alla clearance della creatinina, sono fattori di rischio indipendenti per l'ipertrofia ventricolare sinistra sia in predialisi che nella popolazione dialitica. L'analisi univariata, infatti, ha mostrato che per ogni riduzione di 1g% dei valori di emoglobina si associa un aumento del 6% del rischio di ipertrofia ventricolare sinistra (8).

Da un recente studio di Portalès J. et al (9) emerge, inoltre, che un controllo precoce, in fase predialitica, dell'anemia e dell'ipertensione può prevenire la progressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. In questo lavoro si è osservato che, dopo 6 mesi dall'inizio della terapia con eritropoietina, l'indice di massa ventricolare sinistro si riduceva significativamente.

#### Iperparatiroidismo

Elevati livelli sierici di fosforo ed un rapporto calcio-fosforo >70% hanno un ruolo importante nella patogenesi delle calcificazioni della parete vascolare e cardiaca. I principali meccanismi attraverso i quali il paratormone

può manifestare la sua azione lesiva sia per il miocardio che per i vasi sono due:

1. Aumento del contenuto in calcio nella parete vascolare e nei miocardiociti;

2. Alterazione dei processi di produzione di energia a livello cellulare (disaccoppiamento dei processi di fosforilazione ossidativi).

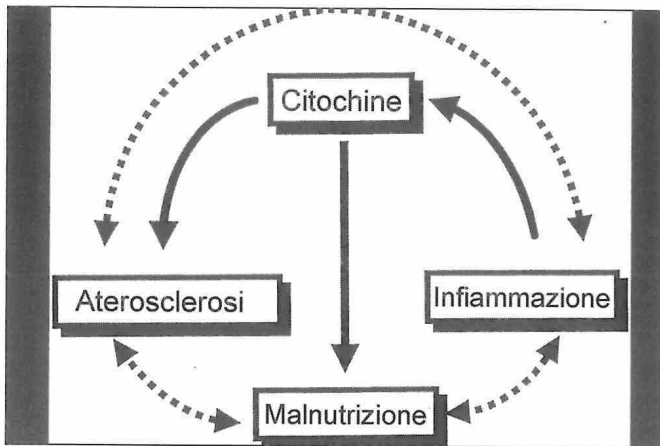
Queste alterazioni, da un lato, provocano una progressiva riduzione della compliance vascolare e, dall'altro, modificano la risposta miocardica al carico pressorio. Infatti, in assenza di iperparatiroidismo, l'aumento della pressione arteriosa si associa ad uno spiccato ispessimento della parete miocardica, mentre nell'iperparatiroidismo questo fenomeno compensatorio è compromesso per cui il rapporto massa ventricolare sinistra-volume ventricolare sinistro è più alto negli uremici senza iperparatiroidismo rispetto a quelli con iperparatiroidismo (10).

#### Iperomocisteinemia

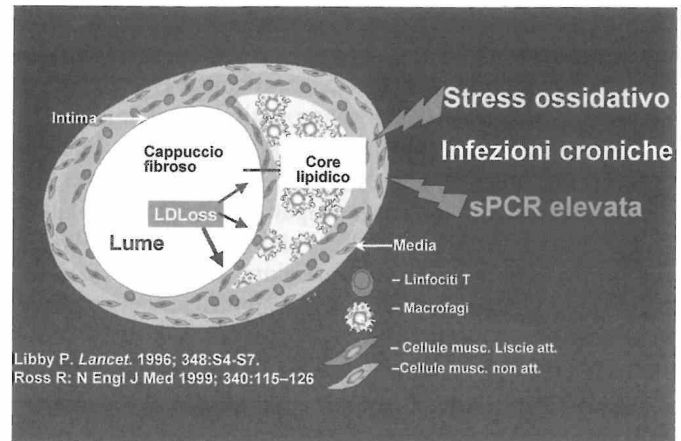
Negli ultimi anni l'attenzione dei nefrologi si è concentrata su questo fattore per due motivi: i livelli di omocisteina aumentano parallelamente all'incremento della creatinina sierica; l'accumulo di questo aminoacido nella popolazione generale ha un alto potenziale aterogeno e determina un rischio di morte strettamente correlato ai livelli plasmatici di omocisteina (11).

### Infiammazione malnutrizione ed aterosclerosi

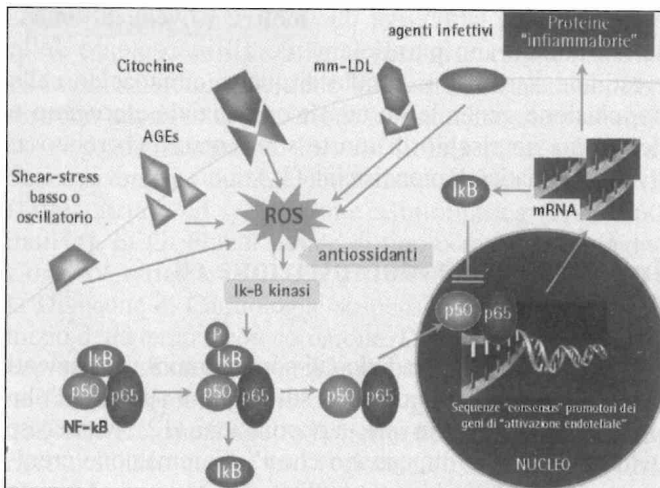
I fattori di rischio tradizionali sono comuni nei pazienti con IRC, ma da soli non sono sufficienti a spiegare l'alta prevalenza di MCV in questa popolazione (12). Numerose evidenze cliniche dimostrano che l'infiammazione cronica, un fattore di rischio non tradizionale e spesso osservato nei pazienti con IRC, potrebbe essere associato alla presenza di malnutrizione e allo sviluppo di aterosclerosi (13). Sulla base di queste osservazioni, è stata recentemente suggerita l'esistenza nei pazienti con IRC di una sindrome caratterizzata da malnutrizione, segni di infiammazione cronica sistemica ed aterosclerosi (sindrome MIA) (14). In realtà, l'infiammazione è più frequente nei soggetti malnutriti, e Ikizler e altri hanno dimostrato che lo stato nutrizionale e la risposta infiammatoria sono fattori predittivi indipendenti nell'ospedalizzazione di pazienti in emodialisi (15). Inoltre, la malnutrizione e l'infiammazione sono associati ad un'alta percentuale di mortalità in emodialisi. Quindi, elevati livelli di citochine proinfiammatorie potrebbero rappresentare il legame tra l'alta prevalenza di infiammazione e danno cardiovascolare in questi pazienti (Fig. 1) (16). Il legame tra aterosclerosi e infiammazione è stato ipotizzato per la prima volta da Ross, sulla base di osservazioni cliniche e sperimentali (17), confermando l'ipotesi di Virchow (1856): "l'infiammazione della tunica arteriosa interna è il punto di partenza della



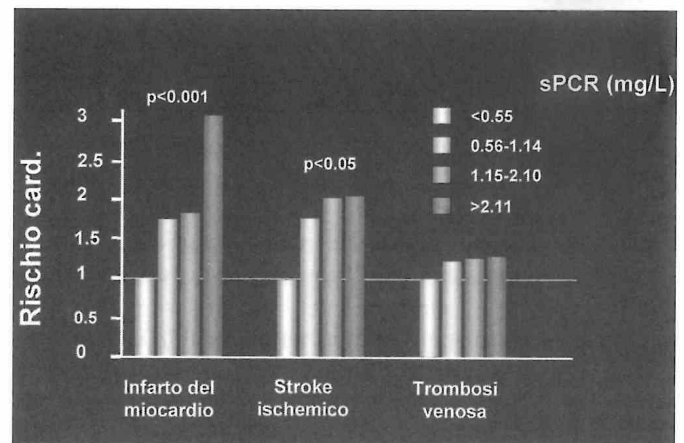
**Fig. 1** - Correlazione tra malnutrizione, aterosclerosi ed infiammazione in ED: un ruolo centrale in questo scenario spetta alle citochine pro-infiammatorie.



**Fig. 2** - Ruolo dello stress ossidativo, delle infezioni e della sPCR nella patogenesi infiammatoria dell'aterosclerosi.



**Fig. 3** - Attivazione di NF-kB nella patogenesi della malattia aterosclerotica.



**Fig. 4** - Correlazione tra PCR e rischio cardiovascolare.

cosiddetta degenerazione ateromatosa". L'infiammazione è coinvolta in tutti gli studi dell'aterosclerosi, dalle fasi precoci di attivazione endoteliale (liberazione di citochine, adesione dei monociti dell'endotelio vascolare, liberazione di una serie di segnali, selectine, chemochine e molecole di adesione intracellulare ICAM-1-2-3 e di adesione cellulare vascolare VCAM-1, formazione della stria lipidica), alla progressione della placca, sua destabilizzazione e conseguente rottura (18). (Fig. 2). L'attivazione endoteliale può essere legata a fattori infettivi o non infettivi: endotossine batteriche, microrganismi come *C. Pneumoniae* e *H. Pylori*, citochine (IL 1, IL 4, TNF $\alpha$ ), elevate concentrazioni plasmatiche di omocisteina, lipoproteina A, leptina, prodotti di glicazione avanzata (AGEs) e tutte le cause di stress ossidativi che inducono la generazione di radicali dell'ossigeno (ROS). Questi fattori attivano alcuni fattori di trascrizione, quali il Nuclear Factor kB (NFkB), che promuove la trascrizione delle molecole endoteliali di ad-

sione e delle citochine solubili. (Fig. 3). La valutazione dei fattori che contribuiscono al processo flogistico aterosclerotico permette, quindi, una più accurata stima del rischio cardiovascolare: la proteina C reattiva sierica (sPCR), un marker di infiammazione, è associata ad un aumentato rischio di infarto miocardico, di ictus, di morte improvvisa e di patologie vascolari periferiche (19-22). In particolare, Ridker et al, hanno recentemente dimostrato che la sPCR è un indice predittivo di eventi cardiovascolari più importante dei livelli di LDL-colesterolo e di altri fattori di rischio tradizionali (23) (Fig. 4).

### Meccanismo attraverso cui l'infiammazione cronica può causare aterosclerosi in emodialisi

È ormai evidente che il sistema immune, considerato in

un contesto più generale, è uno dei fattori predominanti nella risposta infiammatoria che caratterizza il processo aterosclerotico (24). Zhou et al, hanno dimostrato che incroci di topi *ApoE*<sup>-/-</sup> con un ceppo di topi immunodeficienti, che mancano di cellule B e T, presentavano un'incidenza di lesioni aterosclerotiche significativamente inferiore ai controlli (25). Questa condizione protettiva era sovvertita dall'infusione di cellule CD4<sup>+</sup> (25). È noto che l'immunità può essere separata in due principali componenti, innata e acquisita. L'immunità innata è caratterizzata da una selezione naturale di linee germinali che esprimono recettori che si concentrano su target altamente conservati dei microrganismi patogeni. Questa rappresenta la prima linea di difesa; essa è caratterizzata da risposte rapide e coinvolge diversi tipi cellulari, i più importanti dei quali sono i macrofagi (24). Queste cellule sono fondamentali nella risposta immune innata, in quanto producono ROS, proteasi e citochine, e svolgono anche funzioni fagocitiche. Il richiamo di monociti è essenziale per la formazione di lesioni; infatti, topi ipercolesterolemici, deficienti per un'importante chemochina, quale il monocyte chemoattractant peptide 1 (MCP-1) o il suo recettore CCR2, hanno un'incidenza significativamente ridotta di aterosclerosi (26, 27). Fattori solubili della difesa innata, come il complemento e la PCR, che agiscono insieme per eliminare rapidamente i microrganismi patogeni, sono anch'essi coinvolti nell'aterogenesi. Infatti, nelle lesioni aterosclerotiche è possibile osservare la deposizione di C3, C4 e del complesso terminale del complemento (TCC) (28), mentre la sPCR può essere prodotta dai macrofagi presenti nell'intima (24). L'IL-6, uno dei principali regolatori dell'espressione della sPCR, è una citochina coinvolta nella regolazione di diverse funzioni dei monociti con un ruolo chiave nell'immunità innata. L'IL-6 esplica i suoi effetti attraverso l'interazione con due specifici recettori di superficie, gp80 e gp130 (29). Quest'ultimo interagisce con una tirosin-chinasi citoplasmatica, JAK, e attiva una famiglia di fattori di trascrizione, STAT (signal transducer and activator of transcription), coinvolti nella modulazione dell'espressione genica di citochine e fattori di crescita (30). In effetti, i livelli circolanti di IL-6 sono correlati con lo sviluppo di MCV (31).

L'immunità acquisita è più precisa ma più lenta dell'immunità innata. Gli antigeni sono presentati ai linfociti T da cellule altamente specializzate, le cellule dendritiche (CD). Queste sono caratterizzate da una straordinaria abilità a catturare gli antigeni a livello tissutale, a processarli e a presentarne gli epitopi nei complessi MHC I e MHC II presenti sulla loro superficie in concomitanza con un segnale costimolatorio, come l'interazione tra CD40 ed il suo ligando (CD40L) (32). Le cellule T sono un importante componente, sia precoce che tardiva, delle lesioni aterosclerotiche. Le CD sono state descritte all'interno delle lesioni e potrebbero essere parte di un possibile network simil-Langheriano della parete vascolare (24). In

base alle citochine che producono, le cellule Th sono tradizionalmente divise in cellule Th1, che secernono interferone- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) e IL-2 e promuovono l'immunità cellulo-mediata, e cellule Th2, che secernono IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 e stimolano le cellule B a produrre anticorpi. Queste due sottopopolazioni di cellule Th cross-regolano anche le proprie attività (24). La differenziazione delle Th è regolata dalle CD. I progenitori delle CD danno origine a due linee distinte, mieloide e linfoide, che generano rispettivamente le cellule CD1 e CD2 mature (33). Le CD1 sono cellule mieloidi e possono essere differenziate in presenza di GM-CSF (33). Le CD1 producono una grande quantità di IL-12 dopo stimolazione con TNF- $\alpha$  o CD40L e inducono la differenziazione delle cellule T nella sottopopolazione Th1 (34). Le CD linfoidi (CD2) sono localizzate nel sangue periferico e nel tessuto linfoide e inducono la differenziazione di cellule Th2, che esprimono le citochine IL-4 e IL-5 (33). Le cellule Th2 sono le principali responsabili delle reazioni allergiche e dell'attivazione di basofili ed eosinofili (35). Al contrario, le cellule Th1, producendo IFN- $\alpha$ , bloccano la differenziazione dei linfociti T citotossici e dei fagociti mononucleati (35). Quindi, le CD umane, modulando la risposta immune di tipo T, hanno un ruolo critico nell'induzione della tolleranza periferica. Recentemente, una nuova sottopopolazione di CD, chiamata CD3 o CDreg, è stata identificata e ritenuta responsabile dell'induzione di tolleranza (36).

Le cellule Th1 sono il fenotipo dominante nelle lesioni aterosclerotiche, specialmente nelle lesioni precoci, in quanto citochine come IFN- $\alpha$ , IL-2 e TNF- $\alpha$  sono altamente espresse, mentre sono presenti solo bassi livelli di citochine prodotte dalle cellule Th2 (24). Gli effetti mediati dalle cellule Th1 sembrano essere aterogeni: in topi *ApoE*<sup>-/-</sup> la somministrazione giornaliera di IFN- $\alpha$ , IL-12 o 18 favoriva l'aterosclerosi (37-39). Inoltre, il trattamento di topi *ApoE*<sup>-/-</sup> con pentoxifillina che inibisce la differenziazione dei linfociti Th1, porta ad una diminuzione della formazione di lesioni (40). Al contrario, la risposta Th2 sembra avere effetti protettivi, antagonizzando gli effetti aterogeni delle cellule Th1. Infatti, topi *Ldlr*<sup>-/-</sup> resi ipercolesterolemici e che sovraesprimevano l'IL-10 nelle cellule T sotto il controllo del promotore dell'IL-2, mostravano meno del 50% delle lesioni rispetto ai topi *Ldlr*<sup>-/-</sup> ed una riduzione del numero di cellule CD4<sup>+</sup> secernenti IFN- $\alpha$  sia a livello ematico che nella milza (41). Infine, uno studio su topi C57B1/6 geneticamente modificati e resi moderatamente ipercolesterolemici ha dimostrato un effetto protettivo del bias Th2 nella formazione delle lesioni aterosclerotiche (42). D'altro canto, la funzione dell'IL-4, una citochina Th2, potrebbe essere più complessa poiché altri studi hanno dimostrato un potenziale effetto aterogeno di questa molecola (43). In conclusione, la risposta Th2 sembra avere un effetto protettivo sullo sviluppo della lesione aterosclerotica. Quindi, le cellule T e i macrofagi partecipano ad un "dialogo" interattivo, e la predominanza

locale di una sottopopolazione di cellule Th può influenzare non solo la progressione della lesione, ma anche la sua stabilità (44). Il TGF- $\beta$  è una citochina secreta dai macrofagi, dalle cellule muscolari lisce e dalla sottopopolazione di cellule Th3, che esercita funzioni regolatorie.

Il TGF- $\beta$  potrebbe essere coinvolto nella stabilizzazione della placca ateromasica, perché stimola la sintesi di collagene ed è fibrogenico. Infatti, l'inibizione del segnale del TGF- $\beta$  da parte di anticorpi neutralizzanti porta ad una più estesa lesione con un fenotipo di placca meno stabile (31).

Le cause di infiammazione in ED sono multifattoriali e potrebbero essere la manifestazione di eventi legati all'interazione tra sangue e membrane dialitiche bioincompatibili (46). Questa interazione può attivare sia le componenti cellulari che umorali dell'immunità innata. Infatti, il contatto del sangue con le membrane dialitiche bioincompatibili induce l'attivazione di neutrofili e monociti, determinando un'aumentata espressione di molecole di adesione (47) e rilascio di citochine proinfiammatorie (48). Le molecole di adesione rappresentano una classe eterogenea di agonisti/recettori che giocano un ruolo chiave nel contatto intercellulare e sono coinvolte in un elevato numero di processi fisiologici e patologici (49). L'aumento dell'espressione delle molecole di adesione CD15 e CD11b/CD18 sui leucociti che si osserva durante ED (47) potrebbe promuovere il legame di queste cellule all'endotelio vascolare (50). Questa interazione potrebbe avere un significato patogenetico, poiché i leucociti aderenti all'endotelio rappresentano uno dei principali eventi dell'aterosclerosi. Inoltre, l'aumentata espressione delle molecole di adesione leucocitaria CD15 e CD11b/CD18 potrebbe promuovere un'aumentata formazione durante l'ED di aggregati circolanti di piastrine e neutrofili e di piastrine e monociti (51). Questo fenomeno potrebbe svolgere un ruolo importante in ED facilitando l'adesione piastrinica all'endotelio attraverso la mediazione dei leucociti attivati (52). L'adesione di piastrine attivate ai neutrofili e monociti stimola, inoltre, un'aumentata produzione di ROS da parte di queste cellule (53). I ROS sono stati recentemente riconosciuti come molecole di trasmissione del segnale (54) capaci di regolare l'attivazione di cellule mononucleate, attraverso l'attivazione di alcune chinasi attivate dallo stress, come la jun-N-terminal kinase (JNK) (55). JNK, una volta attivata, può catalizzare la fosforilazione di jun, così da promuovere la sua interazione con fos per formare AP-1 (56). Questo fattore di trascrizione può, quindi, modulare l'espressione genica di diverse mediatori aterogeni (56). È noto che lo stress ossidativo e le citochine sono uno stimolo anche per altre chinasi, come ERK1/2, p38 chinasi e c-src, portando all'attivazione di un altro fattore di trascrizione fondamentale nella risposta infiammatoria, NF $\kappa$ B. Quest'ultimo induce l'espressione e il rilascio di numerose citochine proinfiammatorie (57). Inoltre, gli aggregati di piastrine e monociti possono essere considerati come un possibile legame tra trombosi e

infiammazione (58), e potrebbero contribuire alla progressione della lesione ateromasica ed alla sua rottura (59). Aumentati livelli di tali aggregati sono stati osservati in pazienti con malattie coronariche e potrebbero essere indicatori di eventi vascolari (60). Infine, i monociti di pazienti emodializzati presentano anche un'aumentata produzione di IL-6 ed un'aumentata espressione di entrambi i suoi recettori (gp80 e gp130), che possono essere rilasciati in forma solubile.

L'attivazione del complemento, il principale mediatore solubile dell'immunità innata, è uno dei più importanti aspetti dei fenomeni di bioincompatibilità (61). I componenti del complemento attivati e, in particolare il complesso terminale del Complemento (TCC), possono modulare diverse funzioni cellulari attraverso l'attivazione di differenti vie del segnale, e stimolare la produzione di IL-6 nelle cellule muscolari lisce (62). Pertosa et al, hanno dimostrato una bassa generazione plasmatica di TCC e, contemporaneamente, una ridotta attività di JNK e della sintetasi inducibile dell'NO (iNOS) nei linfomonociti periferici (LMP) di pazienti uremici trattati con una membrana cellulosa contenente in superficie molecole di vitamina E, che esercitano una significativa rimozione di ROS (63). Inoltre, anche se durante l'ED si ottiene un'efficiente anticoagulazione, il trattamento emodialitico determina l'attivazione della cascata coagulativa, con rilascio locale di diverse proteasi, tra cui la trombina e il fattore X attivato (FXa) (64). Il FXa potrebbe modulare l'attivazione delle cellule mononucleate attraverso l'interazione con specifici recettori di superficie, come l'effector protease receptor-1 (EPR-1) e il protease-activated receptor (PAR-2) (65), portando ad un'aumentata produzione di MCP-1 e del suo specifico recettore CCR2 (66).

Ben poco è noto dell'influenza della ED bioincompatibile sull'immunità acquisita. Comunque, diversi studi suggeriscono che i pazienti in ED presentano un bias Th1, che potrebbe, quindi, promuovere lo sviluppo di lesioni aterosclerotiche, sebbene non vi sia alcuna evidenza di modulazione da parte delle differenti membrane dialitiche (67). Infine, il pattern di CD circolanti nei pazienti in ED è ancora sconosciuto, così come sono poco conosciuti gli effetti di queste cellule sullo sviluppo dell'aterosclerosi.

## **Infezioni croniche e rischio cardiovascolare**

Negli ultimi anni è stata individuata una varietà di virus e batteri come possibili agenti eziologici dell'aterosclerosi (68). Diversi studi clinici hanno suggerito un possibile coinvolgimento dell'infezione da *Cytomegalovirus* (CMV) e *Chlamydia pneumoniae* nella patogenesi di malattie vascolari, come dimostrato dalla presenza di alti titoli anticorpali di questi patogeni in soggetti che presentano lesioni aterosclerotiche (69-72). Inoltre in studi sperimentali è stata dimostrata la presenza di CMV e

*Chlamydia Pneumoniae* direttamente all'interno delle lesioni aterosclerotiche (70,71,73,74). La *Chlamydia pneumoniae* sembra essere localizzata all'interno dei macrofagi. I macrofagi circolanti infetti, attraverso il circolo sanguigno raggiungono le arterie e si vanno a localizzare a livello delle lesioni aterosclerotiche (73). È importante anche riportare che recentemente alcuni autori hanno dimostrato nel genoma del CMV la presenza di geni che codificano almeno per due citochine. I meccanismi attraverso cui la *Chlamydia pneumoniae* induce infiammazione vascolare prevedono l'attivazione da parte delle cellule endoteliali del NF-kB (75). Tale fattore di trascrizione favorisce:

1. Il "rolling", l'adesione e la migrazione leucocitaria mediante aumentata espressione di molecole di adesione (VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1).
2. La chemiotassi leucocitaria attraverso l'aumentata produzione di MCP-1, IL-8 e RANTES, tre potenti fattori chemiotattici per i linfomonociti.
3. La proliferazione delle cellule muscolari lisce stimulate da PDGF.
4. Incremento dell'adesione piastrinica mediante "up-regulation" di fattori procoagulanti.

Inoltre, studiando il tessuto muscolare liscio umano e cellule endoteliali isolate da arterie coronariche aterosclerotiche in soggetti sieropositivi per anticorpi anti-*Chlamydia pneumoniae* si è riscontrato un aumento di PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor) e IL-6 in concomitanza con l'attivazione del NF-kB (76, 77).

## **Infiammazione nell'insufficienza renale cronica: può essere trattata?**

Sebbene la prevalenza di infiammazione nei pazienti in emodialisi sia elevata non vi è ancora un univoco approccio terapeutico. Naturalmente, è importante la ricerca sistematica di affezioni infiammatorie subcliniche o inapparenti. Gli ACE-Inibitori presentano, sia *in vivo* che *in vitro*, un'attività di soppressione della produzione di TNF- $\alpha$  ed IL-1 (78). Inoltre l'uso di ACE-Inibitori in pre-dialisi è associato a bassi livelli sierici di TNF- $\alpha$  e sPCR (79). L'Aspirina a basso dosaggio è in grado di ridurre i livelli sierici di sPCR e di IL-6 in pazienti con angina pectoris. Inoltre, il ridotto rischio di infarto del miocardio associato all'utilizzo dell'aspirina sembra essere strettamente correlato ai livelli sierici di sPCR (80). Nel paziente dializzato l'uso di membrane biocompatibili riduce i livelli di molecole pro-infiammatorie circolanti; inoltre, in ED si deve fare attenzione alla qualità dell'acqua utilizzata per evitare che pirogeni o batteri contaminanti il dialisato possano innescare reazioni infiammatorie intradialitiche (81). Le statine (pravastatina e atorvastatina) hanno dimostrato una significativa efficacia nel ridurre i livelli sierici di sPCR in maniera

indipendente dalla riduzione del colesterolo facendo emergere significativi effetti di tali sostanze sia come farmaci immunomodulatori (inibizione dell'antigene di istocompatibilità di II classe e blocco delle  $\beta$ 2 integrine che determinano l'adesione ed il reclutamento leucocitario) che anti-infiammatori (82). Accanto a queste classi di farmaci, sta emergendo l'interesse per l'uso di specifici farmaci anticitochine nel trattamento dell'infiammazione: si sono avuti significativi risultati clinici con l'impiego dell'anticorpo monoclonale anti-TNF- $\alpha$  e della Talidomide, inibitore selettivo della produzione di TNF- $\alpha$ , nel trattamento dell'artrite reumatoide (83).

## **Riassunto**

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di mortalità nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). I fattori di rischio tradizionali sono comuni nei pazienti con IRC, ma da soli non sono sufficienti a spiegare l'alta prevalenza di MCV in questa popolazione. Numerose evidenze cliniche dimostrano che l'infiammazione cronica, un fattore di rischio non tradizionale, spesso presente nei pazienti con IRC, potrebbe essere associato alla presenza di malnutrizione, segni di infiammazione cronica e aterosclerosi (sindrome IMA). Un ruolo chiave in questa sindrome spetta alle citochine infiammatorie, generate in risposta a fattori quali IRC e processi flogistici-infettivi. Numerosi studi suggeriscono che l'attivazione dell'immunità innata ed acquisita in emodialisi (ED) è alla base della patogenesi infiammatoria dell'aterosclerosi. La valutazione dei fattori che contribuiscono al processo flogistico aterosclerotico ed i possibili approcci terapeutici rappresentano una nuova frontiera nella prevenzione del rischio cardiovascolare in emodialisi.

## **Domande e commenti**

Loreto Gesualdo

(*Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi, Foggia*)

In quale modo l'infiammazione gioca un ruolo nell'outcome del paziente diabetico in emodialisi?

Giovanni B. Pertosa

Il rilascio di citochine pro-infiammatorie sembra essere aumentato nei soggetti diabetici poiché alcuni dei processi responsabili dell'attivazione dei macrofagi sono potenziati dal milieu diabetico. Recentemente alcuni studi hanno dimostrato un incremento del numero dei macrofagi a livello della lesione aterosclerotica nel paziente diabetico. Le LDL ossidate, maggiormente presenti in questi pazienti, sono responsabili dell'attivazione delle cellule T. Le cellule T attivate inducono l'inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce e della sintesi del collagene

ne quindi della formazione di una placca aterosclerotica più vulnerabile.

Vincenzo Montinaro

*(U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico, Bari)*

In relazione ai concetti eziopatogenetici che attualmente vengono considerati responsabili sia della malattia aterosclerotica, le statine costituiscono una formidabile opportunità terapeutica. Esistono delle indicazioni, per cui possiamo prescrivere le statine a basso dosaggio a pazienti in emodialisi con ipocolesterolemia e ipotrigliceridemia, per ridurre il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare?

Giovanni B. Pertosa

Oltre a normalizzare il quadro lipidico, le statine si sono dimostrate efficaci anche nel ridurre le dimensioni del nucleo lipidico della placca e di stabilizzazione del cappuccio fibroso. L'intervento dei processi infiammatori sembra favorire la rottura della placca e quindi l'avvio dei processi necrotici acuti. Recentemente, lo studio Cholesterol And Recurrent Event (CARE) ha evidenziato un aumento dei livelli sierici di PCR nei pazienti in cui si era verificata un'augmentata incidenza di rottura di placca e ha dimostrato che la pravastatina è in grado di impedire e limitare questo fenomeno. Inoltre, va anche ricordato che le statine *in vitro* riducono significativamente la proliferazione delle cellule muscolari lisce, uno dei principali componenti della placca aterosclerotica.

Carlo Manno

*(U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico, Bari)*

Poiché la malnutrizione esercita un'influenza negativa sulla morbilità e mortalità in corso di trattamento sostitutivo, quali sono, secondo lei, le indagini più idonee per lo studio dello stato nutrizionale in emodialisi?

Giovanni B. Pertosa

È necessario sicuramente ricorrere ad indagini bioumorali e strumentali per stabilire l'entità della malnutrizione. La valutazione in pre- e post dialisi di azotemia, creatinina, elettroliti plasmatici, calcemia e fosforemia, protidemia ed albuminemia, colesterolemia e trigliceridemia, glicemia, assetto marziale, il K<sub>T</sub>/V, costituiscono nel nostro Centro Dialisi, il follow-up mensile del paziente e sono importanti per lo studio dello stato nutrizionale. Accanto alle indagini bioumorali si pongono le indagini antropometriche ed strumentali: la valutazione del peso corporeo, il BMI, la plicometria e la bioimpedenziometria, che nel nostro Centro si eseguono semestralmente.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Giovanni Pertosa

Divisione di Nefrologia

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, DETO

Università degli Studi di Bari - Policlinico

Piazza G. Cesare, 11

70124 Bari

## Bibliografia

1. Locatelli F, Bommer J, London GM, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 459-68.
2. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in uremic patients. *American J Kidney Dis* 1998; 32: S5-13.
3. Zager G, Nikolic J, Brown R, Campbell M, Hunt W. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561-9.
4. Tschöpe W, Koch M, Thomas B, Ritz E. Serum lipids predict cardiac death in diabetic patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1993; 64: 354-8.
5. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *New Engl J Med* 1998; 339: 799-804.
6. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (S3): 142-56.
7. Ohashi H, Oda H, Ohno M, Watanabe S, Sakata S. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 71: S242-4.
8. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in predialysis population: identifying opportunities for intervention. *AM J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
9. Portoles J, Torralbo A, Martin P, Rodrigo J, Herrero JA, Barrientos A. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *AM J Kidney Dis* 1997; 29: 541-548.
10. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *New Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
11. Alfthan G, Aro A, Gey KF. Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality. *Lancet* 1997; 8: 349-54.
12. London GM. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-20.
13. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial* 2002; 15: 329.
14. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. A syndrome of malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) is associated with elevated serum hyaluronan and increased mortality in chronic renal failure (CRF). *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 182-90.
15. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945-51.
16. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol*



- Dial Transplant 2000; 15: 953-60.
17. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115.
  18. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P. New markers of accelerated atherosclerosis in end stage renal disease. *J Nephrol* 2003; 16: 11-20.
  19. Koenig W, Wanner C. CRP, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA Augsburg Cohort Study. *Circulation* 1999; 99: 237-40.
  20. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of CRP and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke* 2001; 32: 2575.
  21. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of CRP, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002 ; 105: 2595-9.
  22. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lp(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-90.
  23. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-60.
  24. Hansson G. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281-90.
  25. Zhou X, Li J, Dai C, Zhang P. Transfer of CD4+ T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apo E knockout mice. *Circulation* 2000 ; 102: 2919-20.
  26. Gosling J, Slaymaker S, Gu L, et al. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest* 1999; 103: 773.
  27. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2 -/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998 ; 394: 894-9.
  28. Vlaicu R, Niculescu F, Rus HG, Cristea A. Immunohistochemical localization of the terminal C5b-9 complement complex in human aortic fibrous plaque. *Atherosclerosis* 1985; 57: 163-70.
  29. Gaillard J, et al. IL-6 receptor signaling. I. gp80 and gp130 receptor interaction in the absence of IL-6. *Eur Cytokine Network* 1999; 10: 43-50.
  30. Ihle J. STATs: signal transducers and activators of transcription. *Cell* 1996; 84: 331-340. 31) Ridker P et al. Plasma concentration of IL-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-70.
  31. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 18:101(15):1767-72.
  32. Pulendran B, Banchereau J, Maraskovsky E, Maliszewski C. Modulating the immune response with dendritic cells and their growth factors. *Trends Immunol* 2001; 22: 41-50.
  33. O'Keeffe M, Hochrein H, Vremec D, et al. Dendritic cell precursor populations of mouse blood: identification of the murine homologues of human blood plasmacytoid pre-DC2 and CD11c+ DC1 precursors. *Blood* 2003; 101: 1453-60.
  34. Mosca PJ, Hobeika AC, Clay TM, et al. A subset of human monocyte-derived dendritic cells expresses high levels of IL-12 in response to combined CD40L and IFN-gamma treatment. *Blood* 2000; 96: 3499-500.
  35. Monser M, Stein KE, Shapiro MA. Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development. *Nat Immunol* 2000; 1: 199-201.
  36. Martin P, Szymanowska M, Zwierzchowski L, Leroux C. Characterization of a new subpopulation of mouse CD8alpha+ B220+ dendritic cells endowed with type 1 interferon production capacity and tolerogenic potential. *Blood* 2002 ;100: 383-90.
  37. Gupta S, Austin R, Black DW. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 2752-60.
  38. Lee TJ. The role of IL-12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 734-40.
  39. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IL-18 enhances atherosclerosis in ApoE-/- mice through release of IFN-gamma. *Circ Res* 2002; 90: 34-50.
  40. Laurat E, Poirier B, Tupin E, et al. In vivo downregulation of Th1 immune responses reduces atherogenesis in ApoE-knockout mice. *Circulation* 2001; 104: 197-200.
  41. Pinderski LJ, Fonarow GC, Hamilton M, et al. Overexpression of IL-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res* 2002; 90: 1064-70.
  42. Huber S, McMaster KJ, Voelkerding KV. Th-cell phenotype regulates atherosclerosis in mice under conditions of mild hypercholesterolemia. *Circulation* 2000; 103: 2610-5.
  43. King VL, Szilvassy SJ, Daugherty A. IL-4 deficiency decreases atherosclerotic lesion formation in a site-specific manner in female LDL receptor-/- mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 456.
  44. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, et al. Cross-regulatory roles of IL-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996; 97: 2130-40.
  45. Mallat Z, Gojova A, Marchiol-Fournigault C, et al. Inhibition of TGF-beta signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice. *Circ Res* 2001; 89: 930-2.
  46. Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena FP. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int* 2000; 76: S104-6.
  47. Bonomini M, Stuard S, Carreno MP, et al. Cell-associated adhesion molecules in hemodialysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1997; 10: 37-42.
  48. Zaoui P, Hakim RM. The effects of the dialysis membrane on cytokine release. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1711-4.
  49. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1997; 346: 425-50.
  50. Albelda SM, Mette SA, Elder DE, et al. Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB J* 1990; 4: 2868-70.
  51. Bonomini M, Siroli V, Settefrati N, Dottori S, Di Liberato L, Arduini A. Interactions between platelets and leukocytes during hemodialysis. *Artif Organs* 1999; 23: 23-30.
  52. Gawaz MP, Mujais SK, Schmidt B, Gurland HJ. Platelet-leukocyte aggregation during hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 46: 489-90.
  53. Nagata K, Nakajima K, Kohsaka S. Activated platelets induce superoxide anion release by monocytes and neutrophils through P-selectin. *J Immunol* 1993 ; 151: 3267-70.
  54. Gonzales MF, Loffler BM, Clozel M, Clozel JP. Oxidative stress induces tyrosine phosphorylation of PDGF alpha and beta receptors and pp60 c-src in mesangial cells. *Kidney Int* 1996; 50:164-170.
  55. Lo Y, Tsai SJ, Chang CH, Hwang JP, Sim CB. Reactive oxygen species mediate cytokine activation of c-Jun NH2-terminal kinases. *J Biol Chem* 1997; 271: 157-60.
  56. Derijard B. JNK1: a protein kinase stimulated by UV light and ras that binds and phosphorylates the c-jun activation domain. *Cell* 1994;76: 7352-60.
  57. Angel P, Karin M. The role of Jun, Fos and AP-1 complex in cell proliferation and transformation. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1072-84.
  58. Freedman JM, Gacicia K. Platelet-monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation. *Circulation* 2002; 105: 2130-40.
  59. van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture-basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 344-50.
  60. Sarma JD, Scheen E, Seo SH, Koval M, Weiss SR. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 2166-8.
  61. Pertosa G, Tarantino EA, Gesualdo L, Montinaro V, Schena FP.

- C5b-9 generation and cytokine production in hemodialysed patients. *Kidney Int* 1993; 43: S221-6.
62. Viedt C. The terminal complement complex C5b-9 stimulates IL-6 production in human smooth muscle cells through activation of transcription factors NF- $\kappa$ B and AP-1. *FASEB J* 2002; 14: 2370-8.
  63. Pertosa G, Grandaliano G, Soccio M, Martino C, Gesualdo L, Schena FP. Vitamin E-modified filters modulate jun n-terminal kinase activation in peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int* 2002; 62: 602-4.
  64. Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K, Bjornsen S, Brosstad F. Anticoagulation intensity sufficient for haemodialysis does not prevent activation of coagulation and platelets. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 987-9.
  65. Bono F, Schaeffer P, Herault JP, et al. Factor Xa activates endothelial cells by a receptor cascade between EPR-1 and PAR-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 107-9.
  66. Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena FP. Factor X activates mononuclear cells in hemodialysis via specific protease-activated receptors: role of oxidative stress. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 216A.
  67. Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Kohler H, Girndt M. T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1217-20.
  68. Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW. Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus and herpes simple virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1997; 96: 2144-2148.
  69. Adam EC, Schumacher DU, Schumacher U. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1997; 2: 291-3.
  70. Hendrix MG, Salimans MM, Van Boven CP, Bruggeman CA. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990; 136: 23-8.
  71. Melnick JL, Hu C, Burek J, Adam E, DeBakey ME. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. *J Med Virol* 1994; 42: 170-4.
  72. Nieto FJ, Adam E, Sorlie P. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 1994; 94: 922-7.
  73. Vink A, Pasterkamp G, Poppen M, et al. The adventitia of atherosclerotic coronary arteries frequently contains Chlamydia pneumoniae. *Atherosclerosis* 2001; 157: 117-22.
  74. Rassa M, Lauro FM, Cazzavillan S, et al. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic arteries from various vascular regions. *Atherosclerosis* 2001; 158: 73-9.
  75. Rassa M, Lauro FM, Cazzavillan S, et al. Chlamydia pneumoniae infection of vascular smooth muscle and endothelial cells activated NF- $\kappa$ B. *Circulation* 1999; 28: 1369-73.
  76. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in man with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
  77. Furster V, Fallon JT, Nemerson J. Coronary thrombosis. *Lancet* 1996; 348: 7-10.
  78. Fukuzawa M, Satoh J, Sagara M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors suppress production of tumor necrosis factor  $\alpha$  *in vitro* and *in vivo*. *Immunopharmacology* 1997; 36: 44-55.
  79. Stenvinkel P, Andersson P, Wang T, et al. Do ACE-Inhibitor suppress tumor necrosis factor  $\alpha$  production in advanced chronic renal failure? *J Intern Med* 1999; 246: 506-7.
  80. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Russell PT. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy man. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
  81. Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U. Effect of the Haemodialysis membrane on the inflammatory reaction *in vivo*. *Clin Nephrol* 2000; 53: 452-9.
  82. Cortellaro M, Cofrancesco E, Arbustini E, et al. Atorvastatina e trombogenicità della placca aterosclerotica carotidea: lo studio ATROCAP. *Thromb Haemost* 2002; 88: 41-7.
  83. Bozkurt B, Torre-Amione G, Smith WM. Results of targeted antitumor necrosis factor therapy with etanercept in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 103: 1044-7.

*Giunto in Redazione l'1.11.2003  
Accettato il 25.11.2003*