

EMODIALISI E TRATTAMENTI SOSTITUTIVI

Ionic dialysance allows an adequate estimate of urea distribution volume in hemodialysis patients

Di Filippo S, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero G, Dell'Oro C, La Milia V, Tentori F, Crepaldi M, Bigi MC, Locatelli F

Kidney Int 2004; 66; 786-91.

Uno dei vantaggi del Kt/V nella quantificazione della dose dialitica erogata rispetto all'indice alternativo URR (riduzione percentuale delle concentrazioni plasmatiche di urea) è costituito dalla intrinseca capacità di determinazione del volume di distribuzione dell'urea (V_u). Una adeguata determinazione di V_u consente il calcolo della generazione di urea e quindi la stima dell'apporto dietetico di proteine; consente anche la stima di un altro importante parametro nutrizionale ossia della "lean body mass" (LBM) in accordo alla ben definita relazione $LBM = V_u / 0.53$. La tecnica della Quantificazione Diretta (DDQ) è considerata il "gold standard" per la determinazione di V_u (Vddq) ma è di difficile applicazione routinaria in quanto richiede che il campionamento per le concentrazioni plasmatiche finali di urea venga effettuato 1/2 ora dopo il completamento della seduta dialitica. Di più semplice utilizzo, invece, il modello cinetico dell'urea single-pool volume variabile (UKM-SPVV) che non richiede campionamenti tardivi ma che necessita di una adeguata stima della clearance "effettiva" dell'urea dell'intera seduta dialitica. Ripetute determinazioni della dialysance ionica (mDI) possono costituire una adeguata stima della clearance dell'urea "effettiva" durante l'intera seduta dialitica. In 82 pazienti, utilizzando come valori di imput nell'UKM-SPVV, mDI e le concentrazioni plasmatiche finali di urea determinate su campionamento ematico effettuato dopo riduzione del flusso ematico a 50 mL/min per 2 minuti di V_u (Vukm) sono risultati simili ai valori di V_u conseguiti con la DDQ (Vukm 26.5 ± 4.8 L; Vddq 26.3 ± 4.8 L; differenza 0.2 ± 1.6 L). Il volume antropometrico (V_a) calcolato utilizzando le equazioni di Watson è risultato pari a 33.6 ± 6.0 L con una sovrastima media di Vddq di 7.3 ± 3.3 L. Molti fattori possono essere ipotizzati per spiegare la differenza tra V_a e V determinato cinematicamente (Vddq e Vukm). La malnutrizione proteica è abbastanza comune nei pazienti che iniziano il trattamento emodialitico e diventa ancora più comune dopo l'inizio del trattamento dialitico. Recenti studi dimostrano peraltro che una riduzione della LBM può essere riscontrata in pazienti con insufficienza renale cronica di grado moderato. È pertanto ipotizzabile che una variazione della composizione corporea del paziente uremico sia alla base della sovrastima di V_u quando si utilizza il metodo antropometrico.

Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance

Lopez-Gomez JM, Perez-Flores I, Jofrè R, Carretero D, Rodriguez-Benitez P, Villaverde M, Perez-Garcia R, Nassar GM, Niembro E, Ayus JC

J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2494-501.

Gli autori esaminano l'ipotesi se lasciare in situ il rene trapiantato non funzionante nei pazienti che iniziano il trattamento emodialitico si associ ad uno stato infiammatorio cronico. Quarantatré pazienti con trapianto renale non funzionante in situ (gruppo A) e 121 pazienti incidenti (gruppo B) sono stati valutati per 6 mesi. I principali risultati sono stati i seguenti: significativamente ridotti nel gruppo A rispetto al gruppo B i valori di emoglobina (10.4 ± 1.9 vs 12.7 ± 1.4 g/dL), albumina (3.2 ± 0.6 vs 3.8 ± 0.4 g/dL) e pre-albumina (25.3 ± 12.1 vs 32.3 ± 7.8 mg/dL); al contrario significativamente aumentati nel gruppo A rispetto al gruppo B i valori di proteina C reattiva (4.1 ± 4.7 vs 1.3 ± 1.9 mg/dL), e l'indice di resistenza all'eritropoietina (16.1 ± 9.0 vs 8.3 ± 5.5 U-settimanali per Kg di peso corporeo, per gr/dl di Hb). In 29 pazienti del gruppo A sottoposti a rimozione chirurgica del rene trapiantato (gruppo A1), si è assistito a 6 mesi dall'intervento ad un significativo incremento delle concentrazioni di emoglobina, albumina e prealbumina ed ad una significativa riduzione della PCR e dell'indice di resistenza all'eritropoietina. Quando questi parametri sono stati confrontati con il gruppo dei restanti 14 pazienti non sottoposti a nefrectomia (gruppo A2) si sono evidenziati nel gruppo A1 livelli più elevati per quanto riguarda l'emoglobina e l'albumina serica e ridotti per quanto riguarda la proteina C reattiva e l'indice di resistenza all'eritropoietina. In conclusione, questo lavoro suggerisce di considerare l'intervento di nefrectomia del rene trapiantato nei pazienti che iniziano la dialisi qualora ci sia l'evidenza clinica o laboratoristica di uno stato infiammatorio cronico.

IPERTESIONE

New gender-specificity partition values for ECG criteria of Left Ventricular Hypertrophy—Recalibration against cardiac MRI

Alfakih K, Walters K, Jones T, Ridgway J, Hall AS, Sivananthan M
Hypertension 2004; 44: 175-9.

L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è un valido indicatore di rischio cardiovascolare e la sua regressione comporta un miglioramento della prognosi cardiovascolare. È quindi importante diagnosticare con esattezza questa condizione. Nella pratica clinica la tecnica attualmente di scelta è l'ecografia. Tuttavia non sempre l'ecografo è disponibile nelle unità di nefrologia. Inoltre i dati ottenuti con l'ecografia sono soggetti ad un'alta variabilità tra operatori diversi. Questo studio è importante poiché ridefinisce in maniera ottimale i criteri ECG grafici di IVS usando come esame di riferimento la risonanza magnetica. Quattro criteri ECG sono stati esaminati: l'indice di Sokolow-Lyon (S-L), l'indice di Cornell, il prodotto (l'altezza dell'onda in mV per l'ampiezza del QRS in sec) di S-L, il prodotto di Cornell. Mantenendo una specificità del 95% il prodotto di S-L raggiunge nelle donne una sensibilità del 26.2% e il criterio di Cornell una sensibilità del 26.2% negli uomini. Tali dati, pur non esaltanti, rendono uno strumento alla portata di tutti, come l'elettrocardiografo, utile ad identificare con precisione l'IVS in un certo numero di pazienti. L'altro merito dello studio è quello di indicare in prospettiva la RM come l'esame di scelta per lo studio dell'IVS. La tecnica 3D permette una definizione eccellente dell'endocardio e dell'epicardio ed è altamente riproducibile. Questo significa che per studiare l'IVS nei trials clinici basterà un campione molto ridotto di pazienti. Inoltre i tempi di acquisizione sono brevi (3 min) e quindi la tecnica sarà presto competitiva anche in clinica con l'ecocardiografia.

Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort

Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S
Am J Kidney Dis 2004; 44: 642-50.

Un ruolo dell'acido urico (AU) nella progressione dell'insufficienza renale è stato di recente proposto in particolare da Johnson (AJKD 1999; 33: 225-34) e dalla Kang (JASN 2002; 13: 2888-97). Questo studio giapponese conferma l'associazione tra i livelli basali di acido urico e il susseguente sviluppo di insufficienza renale.

Gli AA dello studio hanno calcolato l'incidenza cumulativa di insufficienza renale terminale in 48177 soggetti (22949 uomini) dei quali era disponibile il livello basale di acido urico. Lo studio iniziava nel 1993 ed i pazienti che raggiunsero l'IRT entro il 2000 furono 103 (53 uomini). Il ruolo prognostico dell'iperuricemia nei riguardi dell'IRT fu calcolato con il modello di Cox correggendo per l'età, la pressione arteriosa, il BMI, la proteinuria, l'ematokrito, il colesterolo totale, i trigliceridi, la glicemia a digiuno ed il valore basale della creatininemia.

L'incidenza di IRT calcolata per 1000 soggetti fu di 1.22 per gli uomini senza iperuricemia e 4.64 per quelli con iperuricemia (AU > 7 mg/dL), nelle donne senza iperuricemia fu di 0.87, nelle donne con iperuricemia (AU > 6 mg/dL) fu di 9.03. L'hazard ratio aggiustato per l'iperuricemia fu di 2.004 (0.9-4.44) per gli uomini e 5.77 (2.3-14.4) per le donne (P = 0.0002).

Lo studio mostra che l'acido urico è un potente predittore del rischio di insufficienza renale soprattutto nelle donne.

NEFROLOGIA CLINICA

Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease

London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC
J Am Soc Nephrol 2004 Jul;15(7): 1943-51.

In questo studio che ha arruolato 58 pazienti con insufficienza renale cronica terminale in trattamento emodialitico un elevato score di calcificazione arteriosa era associata con una istomorfologia ossea suggestiva per la presenza di adynamic bone disease.

Rates of hyperkalemia after publication of the randomized Aldactone evaluation study

Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA
N Engl J Med 2004 Aug 5; 351 (6): 543-51.

Lo studio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) ha mostrato che lo spironolattone migliora l'outcome nei pazienti con severa insufficienza cardiaca. La pubblicazione dei risultati dello studio RALES è stato accompagnato da un significativo incremento delle prescrizioni di spironolattone. Tuttavia anche la ospedalizzazione e la mortalità secondarie ad iperkaliemia sono significativamente aumentate. Si rende necessario pertanto un più stretto monitoraggio laboratoristico ed un uso più prudente dello spironolattone onde evitare queste complicanze.

NEFROLOGIA PEDIATRICA

The nervous system and chronic kidney disease in children

Gipson DS, Wetherington CE, Duquette PJ, Hooper SR
Pediatric Nephrology 2004; 19: 832-9.

Questo articolo fornisce una "review" della letteratura sul coinvolgimento del sistema nervoso in bambini ed adolescenti con nefropatia cronica, focalizzandosi, in particolare, sulle funzioni neuropsicologiche. Viene inoltre fatta una rivista storica di tutti i dati della letteratura degli ultimi 14 anni sulla funzione del sistema nervoso centrale e periferico in bambini con nefropatia cronica. Gli studi citati riguardano l'elettrofisiologia, la neuropsicologia e le indagini di "neuroimaging". Particolare attenzione in questa rilettura della letteratura è stata data alle variabili che possono influenzare lo sviluppo neurologico in questi pazienti. L'articolo termina con suggerimenti per progredire nella comprensione delle cause delle complicanze neurologiche in bambini con nefropatia cronica.

SCIENZE DI BASE E FISILOGIA

Reduction in connective tissue growth factor by antisense treatment ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis

Yokoi H, Mukoyama M, Nagae T, Mori K, Suganami T, Sawai K, Yoshioka T, Koshikawa M, Nishida T, Takigawa M, Sugawara A, Nakao K
J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1430-40.

Il connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) è uno dei fattori intermedi potenzialmente implicati nell'attività profibrotica del TGF- β . E' stato precedentemente dimostrato che il blocco del CTGF mediante oligodesossinucleotidi antisense (ODN) inibisce la produzione di fibronectina e collagene tipo 1 indotta dal TGF- β in fibroblasti renali in coltura. Il contributo del CTGF alla fibrosi interstiziale renale in vivo rimane peraltro da definire. Gli effetti di ODN antisense anti-CTGF sono stati studiati in reni di ratto soggetti ad ostruzione ureterale unilaterale (UUO) avvalendosi di una tecnica idrodinamica di trasferimento genico. L'iniezione nella vena renale di ODN marcati con FITC ne confermava l'avvenuta introduzione nell'interstizio. Sette giorni dopo la UUO l'espressione genica di CTGF, fibronectina, fibronectina extradominio (ED-A, nucleotidi 5370-5632) e collagene $\alpha 1(I)$ in reni ostruiti non trattati o trattati per controllo con ODN irrilevanti era notevolmente stimolata. Per contro, il trattamento con ODN antisense anti-CTGF riduceva significativamente l'espressione di CTGF, fibronectina, fibronectina ED-A e collagene $\alpha 1(I)$, mentre la stimolazione del gene del TGF- β non era modificata. Il trattamento con antisense riduceva inoltre la deposizione interstiziale di CTGF, fibronectina ED-A, collagene tipo I e le aree fibrotiche interstiziali. Anche il numero di miofibroblasti, determinato attraverso l'espressione di α -actina del muscolo liscio, è risultato significativamente ridotto. La proliferazione di cellule tubulari e interstiziali non era alterata dal trattamento. Questi risultati indicano che l'espressione interstiziale di CTGF riveste un ruolo cruciale nella progressione della fibrosi interstiziale ma non nella proliferazione di cellule tubulari e interstiziali durante l'UUO. Il CTGF può costituire un obiettivo terapeutico nella prevenzione della fibrosi tubulointerstiziale.

TRAPIANTO

No important influence of limited steroid exposure on bone mass during the first year after renal transplantation: A prospective, randomized, multicenter study

ter Meulen CG, van Riemsdijk I, Hene RJ, Christiaans MH, Borm GF, Corstens FH, van Gelder T, Hilbrands LB, Weimar W, Hoitsma AJ

Transplantation 2004; 78: 101-6.

La sospensione tardiva dello steroide (5° o 6° mese dal trapianto) è stata sempre considerata inefficace a prevenire la comparsa della patologia ossea osservata dopo trapianto di rene.

In questo articolo gli autori hanno confrontato, in uno studio prospettico, le variazioni della densità ossea durante il primo anno di trapianto indotte da due diversi regimi steroidei: sospensione dello steroide al 3° giorno (135 pazienti) o al 4° mese dopo trapianto (126 pazienti).

La misurazione della BMD è stato eseguito alla colonna vertebrale ed al collo femorale, al trapianto, al 3° e 12° mese.

Al 3° mese, si è osservato una riduzione delle BMD in entrambi i gruppi, leggermente maggiore in quello con steroide. Tuttavia, al 12° mese, un recupero quasi completo della BMD è stato osservato in entrambi i gruppi.

Secondo gli autori, l'uso di moderate dosi di steroide nei primi 4 mesi di trapianto non condiziona lo stato della massa ossea e quindi la patologia ad essa correlata.

Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): A randomised trial

Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, Gherardi G, Donati D, Salvadori M, Sandrini S, Valente U, Segoloni G, Mourad G, Federico S, Rigotti P, Sparacino V, Bosmans JL, Perico N, Ruggenti P

Lancet 2004; 364 (9433): 503-12.

Questo studio italiano, randomizzato, prospettico, multicentrico, ha confrontato il Micofenolato Mofetile con l'Azatioprina nella prevenzione del rigetto acuto dopo trapianto di rene. L'analisi è stata effettuata al 6° mese, (fase A) e dopo sospensione dello steroide (fase B). Inoltre, è stato confrontato il costo medio, per paziente, dei due farmaci. Diversamente dai precedenti confronti, i pazienti ricevevano Neoral anziché Sandimmun.

Lo studio non ha confermato i vantaggi del Micofenolato rispetto alla Azatioprina sulla incidenza di rigetto acuto, sia nella fase A (34% vs 35%), che nella fase B (16% vs 12%). Il costo medio per paziente è risultato significativamente superiore con Micofenolato, sia nella fase A che nella fase B: 2665 Euro vs 184 e 5095 Euro vs 322.

Questi risultati pongono in discussione la scelta di sostituire l'Azatioprina con il Micofenolato nella terapia di associazione dopo trapianto di rene.

UREMIA

Low-dose continuous iron therapy leads to a positive iron balance and decreased serum transferrin levels in chronic haemodialysis patients

Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, Burdese M, Maddalena E, Barbieri S, Thea A, Fop F
Nephrol Dial Transplant 2004; 19(6): 1564-70.

La terapia marziale con supplementazione continua di basse dosi e.v. nei pazienti in emodialisi in terapia con EPO è stata proposta come la più adatta per efficacia e sicurezza.

Questo assunto è stata verificato in 30 pazienti in dialisi, monitorando longitudinalmente ferritina, saturazione transferrinica, recettori solubili, albumina e PCR in uno studio prospettico di 3 anni suddiviso in 3 periodi: 1) supplementazione continua di 31.25 mg di ferro ev una volta la settimana per 12 mesi; 2) sospensione per 6 mesi; 3) ripresa dello schema 1 per ulteriori 9 mesi. Ferritina e saturazione sono aumentate nel periodo 1, con valori oltre-target (500 mg/L e 50%, rispettivamente) nel 33% e 23% dei pazienti, diminuite nel periodo 2 e riaumentate nel periodo 3. La transferrina diminuiva significativamente nel periodo 1, si rinormalizzava nel periodo 2, e diminuiva nuovamente nel periodo 3, con una correlazione significativa con ferritina ($r = -0.41$, $p < 0.001$), ma non con albumina e PCR.

Si conclude che anche uno schema prudente come quello adottato è incapace di evitare un progressive accumulo di ferro, ed induce una inibizione della sintesi della transferrina, a sua volta fattore di rischio per la tossicità da accumulo di ferro.

Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients

Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, Longo F, Fop F, Thea A, Martina G, Piga A
Kidney Int 2004; 65(3): 1091-8.

Per il trattamento dell'anemia nei pazienti in dialisi sono stati proposti come accettabili valori di ferritina anche fino a 900-1000 µg/L, nell'ipotesi che la ferritinemia non sia rappresentativa dei depositi, a causa dello stato flogistico dell'uremia.

Uno studio effettuato utilizzando un preciso strumento capace di quantizzare in modo non invasivo i depositi di ferro tissutali (SQUID = superconducting quantum-interference-device) ha dimostrato che questo presupposto non è vero.

In 40 pazienti in dialisi con ferritinemia <500 µg/L nel 70%, solo 12/40 (30%) avevano un normale contenuto di ferro epatico (SQUID <400 µg/g), ma 32.5% un sovraccarico lieve (400 to 1000 µg/g) e 37.5% severo (>1000 µg/g). La ferritina risultava significativamente correlata ($r = 0.324$, $p = 0.04$), con il miglior rapporto specificità/sensibilità a valori > 340 µg/ alla curva ROC e un rischio significativo di aumentare i depositi di ferro epatico ad ogni incremento sierico di 100 µg/L (OR 1.71, 95% CI 1.10-2.67). La conclusione è che il potere diagnostico della ferritina nell'indicare la presenza di accumulo marziale reale è superiore al previsto, e non c'è ragione per pensare che i target di accettabile sicurezza siano nei pazienti uremici superiori a quelli della popolazione generale, soprattutto nelle donne, dove tale accumulo risulta più frequente.

Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease

London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, De Vernejoul MC
J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1943-51.

Le calcificazioni vascolari (CV) dell'uremico dipendono non solo dalle alterazioni metaboliche e dai livelli sierici alterati degli ioni bivalenti, ma anche dalla produzione di proteine che regolano i processi di calcificazione, normalmente presenti nell'osso. Altro legame tra osso e CV è dato dalla segnalazione di una relazione inversa tra CV e densità minerale ossea nell'uremico. Nel loro lavoro, London et al, hanno determinato in 58 pazienti in emodialisi, lo score di CV mediante ultrasuoni ed Rx e le lesioni ossee mediante biopsia con istomorfometria. I pazienti nei gruppi con score CV più basso (tra 0 e 2) avevano livelli simili e mediamente elevati di PTH, con segni istologici di attività osteoclastica, osteoblastica e di deposizione delle tetracicline. Per contro i pazienti con score CV più elevato (3 e 4) avevano livelli più bassi di PTH con basso numero di osteoclasti, osteoblasti e scarse o assenti marcature con tetracicline. Lo score CV era associato positivamente con l'età anagrafica, la dose di chelanti del fosforo a base di Ca, l'estensione delle superfici ossee positive per alluminio e negativamente con le superfici osteoblastiche. I risultati indicano che le terapie che determinano una eccessiva soppressione paratiroidea, favorendo la presenza di osso a basso turnover, possono influenzare lo sviluppo e la progressione delle CV nell'uremico.