

EMODIALISI

Decreased salivary flow rate as a dipsogenic factor in hemodialysis patients: Evidence from an observational study and a pilocarpine clinical trial

Sung J-M, Kuo S-C, Guo H-R, Chuang S-F, Lee S-Y, Huang J-J

J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3418-29.

Il ridotto flusso salivare causa xerostomia nei pazienti emodializzati; tuttavia, non è noto se essa contribuisca alla sete ed all'eccessivo incremento ponderale interdialitico (IDWG). Nello studio osservazionale, 3 mesi di dati di 90 pazienti stabili emodializzati furono raccolti e le sensazioni di sete e di xerostomia furono valutate con una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm. L'analisi multivariata rivelò che lo score della VAS era un fattore determinante indipendente della sete, dell'IDWG quotidiano e dell'IDWG%. Nello studio interventzionale di 3 mesi, fu usato un farmaco test (5 mg di pilocarpina per os) o placebo. La pilocarpina aumentò il flusso salivare e ridusse l'IDWG.

In conclusione, il diminuito flusso salivare è un fattore dipsogeno nei pazienti emodializzati e la pilocarpina può alleviarlo.

k-Opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies

Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, Ogasawara M, Kawashima Y, Ueno K, Mori A, Ueno Y

J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3742-7.

Il prurito uremico è molto frequente ed è una condizione frustrante sia per il paziente che per il medico. In questo report (2 studi multicentrici, doppio-cieco, randomizzati, controllati contro placebo) la nalfurafine, un nuovo agonista recettoriale del sistema k-oppioidi, fu usata in 144 pazienti in emodialisi per trattare il prurito uremico.

Furono ottenuti riduzioni statisticamente significative nel prurito, nei disturbi del sonno e nelle escoriazioni, con una incidenza simile di effetti collaterali rispetto al placebo.

In conclusione, questo studio dimostra che la nalfurafine è un composto sicuro ed efficace per il trattamento del prurito uremico.

IPERTENSIONE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis

Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, Mac Allister RJ

Lancet 2005; 366: 2026-33.

Il controllo dell'ipertensione arteriosa e/o l'utilizzo di farmaci antipertensivi rappresenta uno dei principali interventi terapeutici nei pazienti con nefropatie croniche. Numerosi trials clinici ed alcune meta-analisi hanno evidenziato l'efficacia nefroprotettiva e antiproteinurica di ACE inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB) nelle nefropatie diabetiche e non.

Casas e colleghi hanno effettuato una metanalisi sull'argomento, selezionando 127 studi controllati, randomizzati, a gruppi paralleli, che avessero testato l'effetto di farmaci antipertensivi sulla progressione delle nefropatie per almeno un anno di follow-up, per un totale di 73514 pazienti (GFR medio basale di 86.9 mL/min, proteinuria media 0.60 g/die, follow-up medio di 4.2 anni).

Il confronto tra ACE inibitori o ARBs con altri farmaci antipertensivi ha portato ad una riduzione del rischio relativo di raddoppio della creatinina del 29% (IC 95% 0.49-1.04) e una riduzione del rischio relativo di raggiungere l'uremia terminale del 13% (IC 95% 0.75-0.99). Nei pazienti con nefropatia diabetica non è stato evidenziato un effetto significativo della terapia con ACE inibitori o sartanici sul rischio di raddoppio della creatinina o di uremia terminale. In questa popolazione, la differenza pressoria tra gruppo di trattamento e gruppo di controllo era minima. Sia nei soggetti diabetici che non, la terapia con ACE inibitore o ARB risultava in una piccola, ma statisticamente significativa, riduzione dei valori di proteinuria.

Da segnalare che i risultati di questa metanalisi sono notevolmente influenzati dallo studio ALLHAT, che rende conto di circa della metà del numero complessivo di pazienti inclusi e di quelli che hanno raggiunto l'uremia terminale, del numero totale di pazienti e che non ha mostrato benefici con la terapia con ACE inibitore.

Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency

Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, Jiang JP, Liang M, Wang GB, Liu ZR, Geng RW
N Engl J Med 2006; 354(2): 131-40.

Negli ultimi decenni, diversi trials clinici ed alcune metanalisi hanno evidenziato la capacità degli ACE-inibitori di rallentare la progressione delle nefropatie croniche. Tuttavia i dati disponibili si riferiscono prevalentemente a pazienti con insufficienza renale cronica lieve e moderata. Al fine di testare il ruolo e la sicurezza della terapia con ACE-inibitore in pazienti con IRC più avanzata, Hou et al hanno effettuato un trial prospettico, randomizzato, in doppio cieco. 224 soggetti cinesi, con creatinina tra 3.1 e 5 mg/dL (gruppo 2), sono stati randomizzati a ricevere benazepril 20 mg/die o placebo; altri 104 soggetti con creatinina serica tra 1.5 e 3.0 mg/dL sono stati trattati con benazepril 20 mg/die. Dopo un follow-up medio di 3.4 anni, nei pazienti del gruppo 2 la terapia con benazepril comportava una riduzione del 43% del rischio relativo di raggiungere l'end-point primario (composto da raddoppio della creatinina serica, raggiungimento di uremia terminale o morte). Questo effetto non sembra essere in relazione a differenze nei valori pressori tra i due gruppi. Come atteso, i pazienti del gruppo 1, tutti trattati con benazepril, hanno avuto una migliore sopravvivenza renale rispetto al gruppo 2, data la minore compromissione della funzionalità renale basale.

La terapia con benazepril ha determinato inoltre una riduzione dei livelli di proteinuria del 52%. L'incidenza di eventi avversi era simile nei pzienti del gruppo 2 trattati con benazepril o placebo. In particolare, l'incidenza d'iperkaliemia era inferiore all'1%.

In conclusione, questo studio sembra supportare l'inizio della terapia con ACE-inibitore a scopo protettivo anche in pazienti con IRC più avanzata.

NEFROLOGIA PEDIATRICA

The heart of children with steroid-resistant nephrotic syndrome: Is it all podocin?

Frishberg Y, Feinstein S, Rinat C, Becker-Cohen R, Lerer I, Raas-Rothschild A, Ferber B, Nir A
J Am Soc Nephrol 2006; 17: 227-31.

Mutazioni del gene NPHS2 codificante per la podocina sono responsabili di sindromi nefrosiche cortico-resistenti (SNCR). Il fenotipo comune è quello di una massiva proteinuria che si manifesta nella prima infanzia e che tende a progredire verso l'insufficienza renale terminale. Non sono state descritte manifestazioni extrarenali. Ventidue bambini con SNCR provenienti da 6 famiglie arabe non imparentate sono stati diagnosticati come omozigoti per la mutazione R138X del gene NPHS2. Di questi, 18 sono stati sottoposti ad una valutazione cardiologica all'esordio della SN quando la PA e la funzione renale erano ancora ben conservate. Anomalie cardiache sono state rilevate in 16 (89%) bambini: ipertrofia ventricolare sinistra in 8, stenosi polmonare in 6, stenosi subaortica di discreta entità in 2, anomalie di Ebstein in 1 e difetti del setto in 1. I restanti 4 soggetti sono stati indagati solo in fase di avanzata insufficienza renale: avevano una severa ipertrofia ventricolare con ripetuti episodi di insufficienza cardiaca. Due gruppi di controllo sono stati sottoposti ad indagini simili. Il primo era costituito da 37 parenti senza sindrome nefrosica, e solo 1 aveva un difetto cardiaco ($p < 0.001$). Il secondo gruppo era costituito da bambini con sindrome nefrosica da altre cause: nessuno aveva problemi cardiaci ($p < 0.001$). I disordini cardiaci in soggetti omozigoti per mutazioni della podocina non possono essere attribuiti al caso o ad una causa correlata alla presenza di sindrome nefrosica. Poiché l'RNA messaggero della podocina umana è espresso nel cuore fetale, si ipotizza che possa avere un ruolo nel fisiologico processo di sviluppo cardiaco. La valutazione cardiaca è raccomandata in casi di SNCR in cui sia rilevata una mutazione della podocina.

SCIENZE DI BASE

Uric acid-induced C-reactive protein expression: Implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells

Duk-Hee Kang, Sung-Kwang Park, In-Kyu Lee, and Richard J. Johnson

J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3553-62.

Studi sperimentali e nell'uomo hanno dimostrato che l'iperuricemia è associata ad ipertensione, infiammazione sistemica e malattia cardiovascolare mediata da disfunzione endoteliale e rimodellamento vascolare patologico. Elevati livelli di proteina C-reattiva (PCR) sono emersi come uno dei più potenti predittori indipendenti di malattia cardiovascolare. Oltre a rappresentare un indicatore di infiammazione, recenti evidenze suggeriscono che la PCR può partecipare direttamente allo sviluppo di malattia vascolare aterosclerotica. Al fine di stabilire se le reazioni infiammatorie indotte dall'acido urico (UA) e il rimodellamento vascolare siano correlati alla PCR, è stata esaminata la espressione di PCR indotta da UA in cellule muscolari lisce vascolari umane (HVSMC) e in cellule endoteliali umane isolate da vene ombelicali (HUVEC), parallelamente al ruolo patogenetico della PCR nel rimodellamento vascolare. Sia le HVSMC che le HUVEC esprimono costitutivamente mRNA e proteina CR, rivelando come le cellule vascolari rappresentino un altro sito di produzione di PCR. UA (6-12 mg/dL) aumentava l'espressione di mRNA per PCR nelle HVSMC e HUVEC con un contestuale incremento della liberazione di PCR nel terreno di coltura. L'inibizione della p38 o delle chinasi 44/42 regolate da segnali extracellulari sopprimeva in maniera significativa l'espressione di PCR indotta da UA, collegando queste chinasi alla risposta allo UA. L'UA stimolava la proliferazione delle HVSMC mentre inibiva la proliferazione delle HUVEC indotta dal siero, valutata attraverso incorporazione di ³H-timidina e conta del numero di cellule. Questi fenomeni venivano attenuati dalla coincubazione con probenecid, l'inibitore del trasporto degli anioni organici, suggerendo che l'ingresso dell'UA controlli direttamente l'espressione della PCR. UA aumentava inoltre la migrazione delle HVSMC inibendo viceversa le HUVEC. In queste ultime, UA riduceva la produzione di ossido nitrico (NO). Il trattamento delle cellule vascolari con un anticorpo anti-PCR annullava gli effetti dello UA su proliferazione e migrazione delle HVSMC e liberazione di NO nelle HUVEC, suggerendo che l'espressione della PCR sia responsabile del rimodellamento vascolare indotto dallo UA. Questo è il primo studio che dimostra come l'UA solubile in concentrazioni fisiologiche abbia profondi effetti sulle cellule vascolari umane. L'osservazione che l'UA altera proliferazione, migrazione e la liberazione di ossido nitrico da parte di cellule vascolari umane attraverso l'intermediazione della PCR impone una riconsiderazione del ruolo dell'UA nelle patologie vascolari e nell'ipertensione.