

## VII SESSIONE COMUNICAZIONI - INSUFFICIENZA RENALE CRONICA SALA PLENARIA

Lunedì, 8 Ottobre 2007 - ore 16.00-17.00

### IL RUOLO DELLE COMORBIDITÀ NEL DETERMINARE LA BASSA INCIDENZA DI ESRD NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2: STUDIO DI COORTE RETROSPETTIVO BASATO SUL RECORD LINKAGE

Nordio M<sup>1</sup>, Antonucci F<sup>2</sup>, Feriani M<sup>3</sup>, Marchini P<sup>1</sup>, Inio A<sup>4</sup>, La Fisca S<sup>4</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile di Venezia, Venezia; <sup>2</sup>U.O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Feltre, Belluno; <sup>3</sup>U.O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Mestre, Venezia; <sup>4</sup>Servizio di Epidemiologia, ULSS 12 Veneziana, Venezia

**Introduzione.** Il diabete di tipo 2 (DM2) è la principale causa di malattia renale che necessita di dialisi (ESRD) nel mondo occidentale. L'incidenza di pazienti con ESRD a causa del DM2 sta aumentando per l'aumento dell'incidenza e prevalenza del DM2. In letteratura la maggior parte degli studi si focalizza sull'albuminuria e l'ipertensione come fattori di rischio della malattia renale terminale, ma è poco studiato il ruolo delle comorbidity nel determinare l'ESRD o nel prevenirla, favorendo la mortalità.

**Scopi.** Questo studio ha come obiettivo di stabilire l'effetto delle comorbidity sullo sviluppo di ESRD e sulla mortalità correlata al DM2.

**Pazienti e metodi.** Lo studio è stato condotto su una coorte di pazienti affetti da DM2 in un'AULSS del Nord-Est d'Italia, reclutati mediante il database amministrativo della prescrizione di farmaci dal 1/1/1998 al 31/12/2002, identificando come diabetici i soggetti trattati con terapia ipoglicemizzante. Le comorbidity sono state identificate attraverso le schede di dimissione ospedaliera, il database dei certificati di morte è stato usato per riconoscere i pazienti deceduti entro il 31/12/2004 e il database del Registro Veneto di Dialisi e Trapianto per identificare i pazienti che hanno iniziato terapia renale sostitutiva entro il 31/12/2004. Le concomitanti terapie nefroprotettive (ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'ATII) e altri trattamenti antiipertensivi sono stati raccolti attraverso il database delle prescrizioni farmaceutiche. Il record linkage tra i vari database è stato effettuato usando il codice fiscale.

Poiché la morte è in competizione con l'ESRD, l'incidenza cumulativa di ESRD è stata stimata con il metodo di Gray che tiene conto del rischio competitivo. L'aggiustamento per le covariate è stato effettuato con il modello di regressione con rischio proporzionale delle sottodistribuzioni di Fine e Gray, usando l'ESRD come evento di interesse e la morte come evento competitivo. L'effetto sulla morte è stato analizzato usando il modello di Cox, in quanto l'ESRD non compete con essa.

**Risultati.** Sono stati identificati 18416 pazienti affetti da DM2, con un tasso di incidenza di 5.95 per 1000 pazienti-anno e una prevalenza del 5.19% al 31/12/2002. Il tasso di mortalità era di 50.95 per 1000 pazienti-anno, il tasso di incidenza di ESRD era di 0.68 per 1000 pazienti-anno, con un RR=2.62 rispetto alla popolazione non diabetica. L'incidenza cumulativa grezza di ESRD era di 0.33% alla fine del follow-up. Infezioni, malattie vascolari periferiche, malattia renale cronica e uso di antiipertensivi diversi da

(segue)

1

### IL SISTEMA METABOLICO CHE REGOLA L'ADMA È PRESENTE NEGLI ADIPOCITI UMANI ED È IPERESPRESSO NELL'INSUFFICIENZA RENALE

Spoto B, Leonardis D, Parlono G, Parlono RM, Finocchiaro P, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C

CNR-IBIM, Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa & UO di Nefrologia, Reggio Calabria

**Introduzione.** L'inibitore endogeno dell'ossido nitrico sintasi (NOS) dimetilarginina asimmetrica (ADMA) è coinvolto nella disfunzione endoteliale ed è un potente marcatore di aterosclerosi ed alto rischio cardiovascolare (CV) nei pazienti con insufficienza renale terminale. Il complesso enzimatico che genera e degrada questa metilarginina è espresso sia nell'endotelio che in altre cellule ma non è ancora noto se esso sia anche presente nelle cellule adipose. Il problema è rilevante in quanto le cellule adipose producono una serie di citochine che contribuiscono all'infiammazione sistemica che caratterizza l'aterosclerosi.

**Scopi e metodi.** In questo studio abbiamo indagato: 1) se le cellule adipose esprimono i geni che codificano per gli enzimi responsabili della sintesi dell'ADMA [Protein arginine N-methyltransferases type 1 (PRMT1, PRMT2, PRMT3, PRMT6)] e della sua degradazione [Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH1, DDAH2)], per l'enzima Arginasi 2 (ARG2) che regola la concentrazione di Arginina [precursore dell'ossido nitrico (NO)] ed, infine, per gli enzimi che catalizzano la sintesi dell'NO (nNOS, eNOS e iNOS); 2) se le componenti di questo sistema enzimatico sono espresse in maniera differenziale nel tessuto adiposo dei pazienti con insufficienza renale cronica di grado 1-5 (N=25) e nei pazienti in dialisi (N=8) rispetto ad un gruppo di controllo di 21 soggetti sani paragonabili per sesso ed età.

**Risultati.** Tutti i geni che codificano per gli enzimi del sistema responsabile del metabolismo dell'ADMA erano chiaramente espressi negli adipociti umani. Inoltre, l'espressione delle metiltransferasi (PRMT tipo 1) e dell'arginasi (ARG2) aumentava parallelamente alla severità della malattia renale, ed era elevata nei pazienti con insufficienza renale terminale, intermedia negli uremici cronici e bassa nei controlli (P per trend < 0.01). Un simile incremento si accompagnava ad un aumento dell'espressione della DDAH1 (p=0.007) e della DDAH2 (P=0.07). Per analizzare l'equilibrio esistente fra gli enzimi deputati alla formazione dell'ADMA e quelli responsabili della sua degradazione abbiamo calcolato il rapporto fra l'espressione dei geni coinvolti nella via degradativa (DDAH1 e DDAH2) e quella dei geni della via biosintetica (PRMT1, PRMT2, PRMT3, PRMT6). Questi rapporti erano inversamente correlati alla severità dell'insufficienza renale (P compreso fra 0.046 e 0.0001) suggerendo che l'espressione genica degli enzimi della via degradativa diminuisce al peggiorare della funzione renale. Inoltre, i livelli plasmatici di ADMA erano inversamente correlati all'espressione genica dei due enzimi DDAH1 (r=-0.51, P=0.02) e DDAH2 (r=-0.39, P=0.07) nei pazienti ma non nei controlli sani.

(segue)

2

ACE-inibitori o ARB sono stati identificati come fattori di rischio per l'ESRD, mentre l'età avanzata e l'uso di ipoglicemizzanti orali risultavano associati ad una minor incidenza di ESRD. Sesso maschile, età avanzata, presenza di neoplasie, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, malattia renale cronica, infezioni, malattie vascolari periferiche, malattie cerebro-vascolari e uso di insulina risultarono fattori di rischio per la morte, mentre l'uso di ACE-inibitori o ARB, l'uso di altri farmaci antiipertensivi e l'uso di ipoglicemizzanti orali erano associati ad una minore mortalità.

**Conclusioni.** Le comorbidity sono determinanti fondamentali che spostano la prognosi del DM2 verso la morte, prevenendo l'occorrenza di ESRD e giustificando la relativamente bassa incidenza di tale patologia nella popolazione diabetica.

**Conclusioni.** Il sistema metabolico che regola la concentrazione dell'ADMA è presente negli adipociti umani ed è iperespresso nei pazienti con insufficienza renale cronica e nei pazienti in dialisi. Nell'insufficienza renale l'espressione genica dei geni della via biosintetica è più accentuata rispetto a quella dei geni della via degradativa e questo favorisce l'accumulo di ADMA.

Un'alterata regolazione del complesso enzimatico dell'ADMA negli adipociti può essere un fattore importante per spiegare i molteplici rapporti esistenti fra ADMA e rischio CV nell'insufficienza renale cronica.

**LA GRAVIDANZA NELLE DONNE CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA MODERATA E SEVERA. FATTORI PREDITTIVI DEL RISCHIO MATERNO E FETALE**Imbasciati E<sup>1</sup>, Ravani P<sup>2</sup>, Gregorini G<sup>3</sup>, Gammara L<sup>4</sup>, Cabiddu GF<sup>5</sup>, Ambroso GC<sup>6</sup>, Del Giudice A<sup>7</sup>Unità di Nefrologia, Ospedali di <sup>1</sup>Lodi; <sup>2</sup>Cremona; <sup>3</sup>Brescia; <sup>4</sup>Verona; <sup>5</sup>Cagliari; <sup>6</sup>IRCCS Maggiore, Milano; <sup>7</sup>IRCCS S. Giovanni Rotondo, Foggia; Gruppo di studio "Rene e Gravidanza", Società Italiana di Nefrologia

**Introduzione.** La gravidanza (G) nelle donne con insufficienza renale moderato-severa (CKD stadio 3-5 NKF) comporta un aumentato rischio di peggioramento della malattia renale e di complicazioni fetali. Tuttavia gli indicatori prognostici da utilizzare nell'informazione pre-concezionale non sono ben stabiliti.

**Scopo.** Identificare i fattori predittivi di progressione della malattia renale correlabile alla G, di perdita fetale e di peso alla nascita del neonato.

**Pazienti e metodi.** In uno studio multicentrico longitudinale sono state studiate 49 donne (53 G condotte oltre la 20<sup>a</sup> settimana) che avevano malattia renale non sistemica e GFR stimato con formula MDRD a 4 variabili < 60 ml/min/m<sup>2</sup> al concepimento. Sono stati valutati: il GFR e la velocità di progressione prima e dopo G, la sopravvivenza renale dopo la G, l'incidenza di morte perinatale, di parto pre-termine e di basso peso alla nascita. Come predittori sono stati considerati: GFR e proteinuria causa di malattia renale, periodo di osservazione, ipertensione, uso di ACE-I o ARB al concepimento. Un modello lineare misto (per accomodare gli effetti "random" dovuti alla correlazione entro soggetto) è stato utilizzato per valutare la differenza di progressione pre- e post-G; il modello di Cox per la sopravvivenza renale; la regressione lineare e logistica per valutare il valore predittivo delle variabili di base sull'outcome fetale.

**Risultati.** Il GFR dopo G era significativamente minore rispetto al concepimento (30±13.8 vs. 35±12.2 ml/min/m<sup>2</sup>, P<0.001). Dopo un follow-up medio di 3.3 anni 15 donne sono entrate in dialisi e altre 5 hanno avuto un dimezzamento del GFR. La velocità di progressione post-G rispetto a pre-G non era differente nell'intera popolazione (0.55±0.8 vs 0.50±0.3 ml/min/mese, P=0.661). Una differenza significativa si osservava nelle donne (16/49) che avevano un GFR < 40 ml/min/m<sup>2</sup> e una proteinuria > 1 g/24h (1.17±1.23 vs 0.55±0.39, differenza 0.62 ml/min/mese; Intervallo di confidenza al 95% 0.27, 0.96, p<0.001). La presenza di GFR <40 ml/min/m<sup>2</sup> e proteinuria > 1g/24h, indipendentemente dalle caratteristiche di base considerate, si associava ad una ridotta sopravvivenza renale (Hazards Ratio 5.2; IC 95% 1.7, 15.9) e ad un basso peso alla nascita (Odds Ratio 5.1; IC 95% 1.03, 25.6). La mortalità perinatale era il 4% (una morte in utero e una morte neonatale) e 31 neonati pesavano < 2500 g. Nessun altro fattore è risultato significativamente associato agli outcome materni e fetali o ha modificato gli effetti descritti di proteinuria e ridotto GFR basale.

**Conclusioni.** Nelle donne con malattia renale cronica non sistemica, la presenza concomitante di basso GFR (< 40 ml/min/m<sup>2</sup>) e di proteinuria > 1g/24h, ma non di ciascun fattore preso singolarmente, la gravidanza comporta un alto rischio di accelerazione della progressione della malattia renale e di basso peso alla nascita.

3

**IL RAPPORTO URINARIO EGF/MCP-1 È UN INDICE PROGNOSTICO SENSIBILE E SPECIFICO DI PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE NEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA**

Pesce F, Torres D, Rossini M, Manno C, Grandaliano G, Schena FP

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento dell'Emergenza e Trapianti di Organo "DETO", Policlinico di Bari, Bari

**Introduzione.** Nelle malattie renali croniche (CKD) le lesioni tubulo-interstiziali rappresentano un importante fattore prognostico negativo per la progressione verso l'End Stage Renal Disease (ESRD). I monociti infiltranti svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi del danno interstiziale e l'MCP-1 è un fattore chemiotattico per queste cellule. Se i monociti rappresentano il *primum movens* del danno, le cellule tubulari giocano un ruolo chiave nel suo mantenimento, e l'EGF è il loro principale fattore di crescita. È già noto che l'escrezione urinaria di questi fattori correla con l'estensione del danno tubulo-interstiziale.

**Scopi.** Valutare l'utilità del rapporto tra le concentrazioni urinarie di EGF e MCP-1 (EGF/MCP-1) quale marker predittivo di progressione del danno renale in pazienti affetti da CKD.

**Pazienti e metodi.** Da Maggio ad Ottobre 2004, sono stati arruolati in uno studio osservazionale della durata di due anni 82 pazienti con CKD (età media 55.6 ± 16.9) giunti consecutivamente al nostro ambulatorio. Quale gruppo di controllo sono stati considerati 26 soggetti apparentemente sani paragonabili per età e genere al gruppo di studio. Sono stati esclusi pazienti con sospetto clinico di patologie neoplastiche, infettive e/o infiammatorie. I pazienti sono stati stratificati secondo le linee guida K-DOQI. Il rapporto urinario EGF/MCP-1 è stato misurato al momento dell'arruolamento con il "Renal Progression Kit" (Apuliatech srl). Come outcome è stato considerato l'evento combinato raddoppio dei valori basali di creatinina sierica o ESRD.

**Risultati.** I valori medi del rapporto EGF/MCP-1 nei soggetti sani e nei pazienti con CKD hanno mostrato differenze significative (75.4±93.3 vs 267.1±128.5; p<0.0001). Il rapporto EGF/MCP-1 si riduceva all'aumentare dello stadio K-DOQI (p<0.0001) ed era significativamente correlato alla clearance della creatinina al momento dell'arruolamento (r = 0.519; p<0.0001). I pazienti compresi nel tertile con rapporto più alto (>72.2) presentavano una sopravvivenza renale del 96% a 24 mesi, quelli nel tertile intermedio dell'89% e quelli nel tertile più basso (<16.85) del 61% (p=0.008). Il rapporto EGF/MCP-1, riportato in una curva ROC (Receiver Operating Characteristic), ha dimostrato di essere in grado di predire l'evento combinato in maniera accurata con un'area sotto la curva di 0.82 (p<0.0001). La curva ROC ha consentito di definire un cut-off del rapporto EGF/MCP-1 di 21.3 in grado di identificare, con una sensibilità dell'86% ed una specificità dell'84%, i pazienti con prognosi peggiore. I pazienti con rapporto EGF/MCP-1 superiore al cut-off presentavano, infatti, una sopravvivenza del 96% mentre quelli con rapporto inferiore del 62% (p=0.0007).

**Conclusioni.** Il rapporto EGF/MCP-1 correla con la funzionalità renale e può rappresentare un interessante ed innovativo indicatore prognostico di progressione del danno renale.

4