

## IV SESSIONE COMUNICAZIONI – COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI NELLA MALATTIA RENALE CRONICA SALA GIULIETTA

Giovedì, 9 Ottobre 2008 – ore 15.20-16.30

### EFFETTI DELLE VARIAZIONI DI $Ca^{2+}$ E $K^+$ DURANTE DIALISI SULLA DURATA DELLA RIPOLARIZZAZIONE VENTRICOLARE: ANALISI IN VIVO ED IN SILICO

Santoro A<sup>1</sup>, Mancini E<sup>1</sup>, Grandi E<sup>2</sup>, Pes C<sup>2</sup>, Grandi F<sup>3</sup>, Steckiph D<sup>3</sup>, Severi S<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Nefrologia, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; <sup>2</sup>Dipartimento di Elettronica, Informatica e Sistemistica, Università di Bologna, Cesena; <sup>3</sup>Hospal S.p.A., Bologna

**Introduzione.** Alterazioni della durata della ripolarizzazione ventricolare (VRD), stimata dal tracciato ECG misurando l'intervallo QT, sono state spesso riportate nei pazienti in dialisi (HD). La natura e il segno di tali alterazioni non sono ancora completamente chiare. Di certo le variazioni di concentrazioni elettrolitiche indotte dalla HD sono uno dei principali fattori coinvolti.

**Scopi.** Lo scopo del presente studio è esplorare l'impatto delle variazioni delle concentrazioni plasmatiche di  $Ca^{2+}$  e  $K^+$  sulla VRD usando un modello computazionale di cardiomiocita ventricolare umano. A tal fine sono stati testati, due diversi livelli di concentrazione di  $Ca^{2+}$  e  $K^+$  nel dializzato.

**Materiali e metodi.** I pazienti sono stati sottoposti a due sessioni di dialisi differenti solo per un singolo elettrolita. La durata dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) è stata ricavata da registrazioni ECG. Un modello matematico di cellula ventricolare umana è stato utilizzato per calcolare il potenziale d'azione (AP) e per verificare se le variazioni di concentrazioni di  $Ca^{2+}$  e  $K^+$  possono giustificare, a livello cellulare, le alterazioni del QTc. Inoltre è stato valutato l'impatto di variazioni di concentrazione di ogni singolo ione sull'AP e predetto l'effetto di variazioni concomitanti di  $Ca^{2+}$  e  $K^+$ .

**Risultati.** Lo studio clinico ha confermato che il QTc aumenta in HD con  $Ca^{2+}$  basso (1.25 mM) rispetto al  $Ca^{2+}$  alto (2 mM) ( $424 \pm 33$  vs.  $400 \pm 28$  ms,  $p < 0.05$ ) ed in HD con  $K^+$  basso (2 mM) rispetto a  $K^+$  alto (3 mM) ( $420 \pm 35$  ms vs.  $399 \pm 36$  ms,  $p < 0.05$ ). Tali alterazioni sono state confermate a livello cellulare dall'analisi computazionale, che ha evidenziato aumenti analoghi della durata del potenziale d'azione (APD) a fine dialisi ( $Ca^{2+}$ : 310 vs. 288 ms,  $K^+$ : 318 vs. 300 ms). Una correlazione significativa è stata osservata fra QTc e variazione di  $Ca^{2+}$  plasmatico (Figura A) e riprodotta in simulazione per l'APD in termini percentuali. La simulazione ha inoltre predetto un aumento critico di APD, noto come fattore aritmogeno, quando si considerano contemporaneamente bassi livelli di  $Ca^{2+}$  e  $K^+$  nel dializzato (AP e correnti totali di membrana simulate in Figura B).

**Conclusioni.** Il presente studio indica che l'analisi computazionale dell'AP ventricolare può essere utile nella predizione quantitativa della complessa dipendenza dell'APD dalle variazioni di  $Ca^{2+}$  e  $K^+$ . I risultati dell'analisi suggeriscono inoltre che livelli troppo bassi di  $Ca^{2+}$  nel bagno di dialisi, soprattutto in sessioni a rischio di ipokalemia a fine trattamento, possono risultare aritmogeni.

(segue)

Figura 1

### MALATTIA RENALE CRONICA ED AUMENTATO RISCHIO CARDIOVASCOLARE: RUOLO DELLA BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-2 (BMP-2)

Simone S, Porreca S, Dallino G, Balestra C, Cosola C, Pietanza S, Loizzo G, Manno C, Schena F.P, Grandaliano G, Perfosa G

UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, DETO, Università degli Studi di Bari, Policlinico, Bari

**Introduzione.** La malattia renale cronica (MRC) rappresenta un importante fattore di rischio per la malattia cardiovascolare (MCV) su base aterosclerotica. Nei pazienti (pz) con MRC, le calcificazioni vascolari contribuiscono al processo di aterosclerosi accelerata e sono positivamente correlate con i livelli sierici di fosforo (P) e il prodotto calcio-fosforo (CaxP). Recentemente è stato suggerito che la calcificazione vascolare è un processo attivo, regolato dalle Bone Morphogenetic Protein (BMPs), in cui le cellule muscolari lisce vascolari assumono un fenotipo osteoblastico. Sebbene esistano numerose evidenze sul ruolo della BMP2 come fattore pro-calcificante in questo processo, resta da chiarire quale sia il ruolo della MRC e dell'infiammazione nella regolazione di questa proteina.

**Scopi.** Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare i livelli sierici di BMP2 e la possibile correlazione con il filtrato glomerulare renale (FGR), lo stato infiammatorio e la rigidità arteriosa in una popolazione di pz affetti da MRC.

**Pazienti e metodi.** Lo studio è stato condotto su 85 pz affetti da MRC (M 41, F 44; età anagrafica media  $60.5 \pm 16.4$  anni), uniformemente distribuiti per età e sesso nei differenti stadi di MRC secondo le linee guida K-DOQI (stadio II-V), e su 41 controlli normali (N) (M 19, F 22; età anagrafica media  $50.3 \pm 3.8$  anni). Il valore del FGR è stato stimato utilizzando la formula MDRD. I livelli sierici di BMP2 sono stati valutati con metodica ELISA (R&D, USA). I livelli sierici di ferritina, utilizzata come marker infiammatorio, ed i livelli di Ca e P sono stati dosati con metodiche standard di laboratorio. La rigidità arteriosa è stata valutata mediante misurazione automatica della velocità dell'onda sfigmica (brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV) (VaSera-VS-1000, Fukuda Denshi, Japan).

**Risultati.** Le concentrazioni sieriche di BMP-2 sono risultate significativamente ( $p < 0,0001$ ) più elevate nei pz con MRC ( $71.6 \pm 33.8$  pg/ml) rispetto ai N ( $43.5 \pm 15.2$  pg/ml). Inoltre, si è osservato un progressivo aumento, statisticamente significativo ( $p = 0,0002$ ), dei livelli sierici di BMP-2 dallo stadio II al V (I  $59.3 \pm 23.1$  pg/ml; II  $66.2 \pm 30.3$  pg/ml; III  $73.4 \pm 27.1$  pg/ml; IV  $78.3 \pm 38.8$  pg/ml). Nell'analisi univariata, la BMP-2 correlava inversamente con il valore di FGR ( $r = -0.3$ ;  $p = 0.01$ ) e direttamente con i livelli sierici di ferritina ( $r = 0.4$ ;  $p = 0.001$ ). Inoltre, i valori di baPWV risultavano inversamente associati con il FGR ( $r = -0.4$ ;  $p = 0.002$ ) e direttamente con BMP-2 ( $r = 0.3$ ;  $p = 0.03$ ), con il P ( $r = 0.3$ ;  $p = 0.008$ ) ed il prodotto CaxP ( $r = 0.3$ ;  $p = 0.009$ ). In un modello di regressione multipla la baPWV era indipendentemente correlata con i livelli sierici di P e BMP2.

**Conclusioni.** La disfunzione renale cronica potrebbe alterare l'espressione proteica della BMP-2 e, unitamente all'infiammazione e ad elevati livelli sierici di fosforo, favorire la progressione del danno vascolare aterosclerotico nei pz con MRC.

2

### RIDUZIONE DELLA RISERVA CORONARICA IN PAZIENTI IPERTESI ESSENZIALI CON DISFUNZIONE RENALE

Conti N<sup>1</sup>, Viazzi F<sup>1</sup>, Bezante GP<sup>2</sup>, Leoncini G<sup>1</sup>, Ratto E<sup>1</sup>, Baratto E<sup>1</sup>, Deferrari G<sup>1</sup>, Pontremoli R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Nefrologica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento Cardionefrologico, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedale Università San Martino, Genova; <sup>2</sup>U.O. Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedale Università San Martino, Genova

**Introduzione.** La presenza di modeste alterazioni della funzione renale è un reperto comune nei pazienti con ipertensione essenziale. Recentemente è stata riportata una riduzione della capacità di vasodilatazione coronarica in pazienti con danno renale sottoposti ad angiografia.

**Scopi.** Scopo dello studio è indagare la possibile relazione tra riserva coronarica e alterazioni precoci della funzione renale in pazienti ipertesi essenziali.

**Pazienti e metodi.** Sono stati studiati 76 pazienti ipertesi non trattati. L'albuminuria è stata misurata come rapporto albuminuria/creatininuria e la stima del filtrato glomerulare (eGFR) è stata calcolata secondo la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Un eGFR inferiore ai 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e/o la presenza di microalbuminuria identificavano i pazienti con insufficienza renale (CKD). Le velocità di flusso a livello delle coronarie sono state misurate con ultrasonografia Doppler, a riposo e dopo la somministrazione di adenosina. La riserva coronarica è stata definita come il rapporto tra le velocità di picco diastolico a riposo e sotto sforzo.

**Risultati.** La prevalenza di eGFR ridotto, microalbuminuria, CKD e ipertrofia ventricolare sinistra era rispettivamente del 6%, 10%, 12% e 31%. Complessivamente, il 10% dei pazienti mostrava una riduzione della riserva coronarica (inferiore a 2).

I pazienti con CKD erano più anziani ( $p = 0.007$ ), più facilmente di sesso femminile ( $p = 0.009$ ) e presentavano un maggiore indice di massa del ventricolo sinistro (MMI) ( $p = 0.0012$ ), minore riserva coronarica ( $p > 0.05$ ) e minor rapporto GFR/MMI ( $p = 0.031$ ) rispetto ai pazienti senza malattia renale. La riserva coronarica era significativamente inferiore nel gruppo con alterazioni renali (ANCOVA;  $p = 0.024$ ). Di contro, i pazienti con riserva coronarica ridotta presentavano più frequentemente riduzione del eGFR ( $\chi^2$  9.5,  $p = 0.0021$ ), microalbuminuria ( $\chi^2$  6.5,  $p = 0.0014$ ) e CKD ( $\chi^2$  12.1,  $p = 0.0005$ ). La presenza di CKD conferiva un rischio dieci volte maggiore di avere ridotta riserva coronarica, anche dopo correzione per sesso (CI 1.59-60.0,  $p = 0.0138$ ).

**Conclusioni.** Le alterazioni precoci della funzione renale si associano a ridotta riserva coronarica in corso di ipertensione essenziale.

1

3

**PROSTANOIDI E CELLULE PROGENITRICI ENDOTELIALI NEL TRATTAMENTO DELL'ISCHEMIA CRITICA DEGLI ARTI INFERIORI IN PAZIENTI UREMICI**

Coppolino G<sup>1,2</sup>, Buemi A<sup>1</sup>, Bolignano D<sup>1</sup>, Lacquaniti A<sup>1</sup>, Spinelli F<sup>1</sup>, Lombardi L<sup>2</sup>, Buemi M<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dipartimento Medicina Interna, Università degli Studi di Messina, Messina; <sup>2</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro

**Introduzione.** L'incidenza di Ischemia critica degli arti inferiori è estremamente alta nei pazienti in uremia ed il recupero delle estremità con intervento di rivascularizzazione è relativamente più complicato rispetto a pazienti con normale funzione renale. Studi preclinici dimostrano che fattori di crescita angiogenici promuovono lo sviluppo di arterie collaterali con un processo definito 'angiogenesi terapeutica'. Nuovi rami vasali si sviluppano non solo da proliferazione di cellule endoteliali contigue ai terminali arteriosi ma anche da cellule mobilizzate dal midollo osseo, le cellule staminali ematopoietiche (HSC), che si trasformano in cellule progenitrici endoteliali (EPC) contribuendo sia alla riendotelizzazione che alla neovascolarizzazione. Il numero di HSC ed EPC è ridotto negli uremici e correlato ad una difettiva neovascolarizzazione ed ad una più grave disfunzione endoteliale.

**Scopo.** I prostanoidi sono una categoria di farmaci ad azione pro-angiogenica adiuvanti la rivascularizzazione. Abbiamo valutato l'effetto perioperatorio dell'infusione di prostanoidi, sulla mobilizzazione di HSC ed EPC e sull'attivazione endoteliale, in pazienti uremici con Ischemia critica degli arti inferiori sottoposti a rivascularizzazione.

**Materiali e metodi.** Abbiamo arruolato 40 pazienti. Un gruppo di 20 sottoposto a somministrazione di un bolo di 3000 ng di Iloprost® nell'arteria operata subito dopo l'intervento è stato confrontato con 20 trattati con placebo. Prima (T0), a 6 (T6) ed a 24 ore (T24) dall'intervento abbiamo quantificato HSC ed EPC e dosato i livelli di sICAM-1, sE-selectin e sVCAM-1. EPC ed HSC sono state identificate dalla combinazione di specifici marker di superficie (CD34<sup>+</sup>, CD133<sup>+</sup> e VEGFR2<sup>+</sup>) con tecnica citofluorimetrica. L'analisi della varianza è stata condotta tramite 1-way ANOVA seguita da Fisher test e le correlazioni calcolate con il coefficiente di Pearson (r).

**Risultati.** A T0 tutti i pazienti hanno mostrato un ridotto numero di HSC ed EPC. A 6 ore dall'intervento le HSC sono aumentate in entrambi i gruppi rispetto a T0 (\* p<0.01). Nel gruppo trattato tale incremento è stato significativo rispetto al gruppo non trattato (<sup>b</sup> p<0.05). I livelli di HSC si sono ridotti drasticamente a 24 ore (<sup>c</sup> p<0.05). Le EPC sono aumentate significativamente in entrambi i gruppi dopo 24 ore (\* p<0.05). Nei trattati l'incremento è stato significativo rispetto al gruppo placebo (<sup>d</sup> p<0.01). Una stretta correlazione negativa è stata trovata tra HSC ed EPC a 24 ore nei trattati (\* R=0.82 p<0.01). In entrambi i gruppi le molecole di adesione sono incrementate correlandosi positivamente alle EPC ma con migliore associazione statistica nel gruppo trattato.

**Conclusioni.** La rivascularizzazione è, di per sé, in grado di stimolare il rilascio di progenitori endoteliali ma con tempi diversi: dapprima le HSC, quindi le EPC: ciò a conferma

(segue)

che gran parte delle HSC ha subito una trasformazione in EPC e quindi endotelio. Le molecole di adesione quali marker di attivazione endoteliale e sviluppo vascolare hanno confermato tale tendenza. Il trattamento con prostanoidi ha amplificato l'entità di tale meccanismo validando dati in letteratura (North TE, Nature 2007) secondo cui i prostanoidi stimolano il rilascio di progenitori endoteliali favorendo la neovascolarizzazione; esso potrebbe inoltre aprire nuovi campi di applicazione terapeutica favorendo la riparazione endoteliale.