

# RAREFAZIONE ENDOTELIALE: MECCANISMO PONTE TRA DANNO RENALE ACUTO E INSUFFICIENZA RENALE CRONICA?



## Prof. Enrico Fiaccadori

Terapia Intensiva  
Dipartimento di Clinica Medica  
Nefrologia e Scienze della Prevenzione  
Università degli Studi  
Parma  
✉ e-mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

Contrariamente a quanto si riteneva in passato, il recupero della funzione renale in seguito ad un episodio di danno renale acuto (*Acute Kidney Injury* o AKI) potrebbe non essere completo. I soggetti maggiormente a rischio per una perdita permanente - di solito parziale - della funzione renale dopo AKI sarebbero quelli in età avanzata, come dimostrato in una recente metanalisi che ha preso in esame 17 studi per un totale di 5529 pazienti con AKI

(1). Tale osservazione è stata di recente confermata anche da uno studio condotto negli USA su oltre 230000 soggetti di età superiore a 67 anni di età, nei quali un episodio di AKI si associava ad un aumento del rischio di *end-stage renal disease* (ESRD) del 50% rispetto a soggetti con nefropatia cronica senza precedente AKI (2); il rischio aumentava ulteriormente (fino a circa 5 volte) se l'episodio di AKI si verificava in pazienti con preesistente insufficienza renale cronica. Il danno renale acuto potrebbe quindi rappresentare un ulteriore fattore predisponente alla perdita persistente e progressiva della funzione renale. La ricerca sperimentale sembrerebbe aver individuato un meccanismo patogenetico nel danno endoteliale, e soprattutto nella mancata - o insufficiente - risposta rigenerativa microvascolare ad esso. Sulla base di questa ipotesi, il fenomeno della rigenerazione del sistema tubulare, ormai ampiamente dimostrato nei modelli sperimentali di AKI da ischemia riperfusione (I/R), potrebbe contribuire solo parzialmente al recupero della funzione renale; infatti, mentre il flusso renale ritornerebbe ai livelli precedenti dopo l'insulto acuto, la densità microvascolare rimarrebbe significativamente compromessa, contribuendo a determinare, e ad aggravare nel medio e lungo termine, l'ipossia tissutale con conseguente sviluppo di fibrosi interstiziale progressiva (3). La riduzione della densità capillare dopo danno acuto da I/R potrebbe quindi dipendere da una risposta riparativa endoteliale insufficiente a ripristinare e mantenere l'integrità vascolare. A tale effetto potrebbero concorrere i livelli elevati di numerosi fattori ad effetto trofico negativo sull'endotelio riscontrati in corso di AKI sperimentale da I/R, ma un ruolo centrale sarebbe rivestito anche dalla ridotta attività dei fattori proangiogenici deputati al mantenimento di un adeguato patrimonio capillare. L'espressione di VEGF (o *vascular endothelial growth factor*), principale fattore di crescita delle cellule endoteliali è in realtà fortemente inibita per tutta la prima settimana dopo AKI da I/R (4), e ritorna ai valori corrispondenti a quelli degli animali di controllo solo tardivamente (a 5 settimane dall'insulto); in parallelo, si osserva un aumento degli inibitori dell'espressione del VEGF, quale ad esempio ADAMTS-1. Tali osservazioni suggeriscono che: a) la ridotta attività dei fattori di crescita endoteliale endogeni nella fase precoce del danno da I/R potrebbe compromettere la stabilità del patrimonio microvascolare renale proprio durante il momento più delicato del rimodellamento capillare. Il ritorno a livelli normali di VEGF in una fase più tardiva sarebbe di scarsa utilità ai fini del recupero del patrimonio capillare; b) la somministrazione in fase precoce di fattori di crescita endoteliale esogeni potrebbe ridurre l'impatto negativo del danno da I/R sulla densità microcapillare renale. A questo proposito, in condizioni sperimentali, il VEGF-121 (VEGF ricombinante umano) ha dimostrato di avere un effetto protettivo dalla rarefazione endoteliale se somministrato entro 21 giorni da un episodio di AKI (5), ed oltre ad un più completo recupero della funzione renale, la somministrazione di tale fattore proangiogenico si è dimostrata in grado di attenuare lo sviluppo di insufficienza renale cronica dopo esposizione a dieta con elevato apporto sodico. In conclusione, alterazioni precoci del patrimonio endoteliale, legate a rarefazione capillare dopo danno da I/R, e associate ad assente o ridotta risposta riparativa microvascolare al danno, rivestirebbero un ruolo centrale nello sviluppo di insufficienza renale cronica dopo AKI, almeno in condizioni sperimentali; la somministrazione di fattori di crescita per le cellule endoteliali potrebbe rappresentare un nuovo approccio terapeutico, soprattutto nelle fasi precoci del danno da I/R.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI:** L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of kidney function after kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 262-71.
- Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 223-8.
- Basile DP. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int* 2007; 72: 151-6.
- Basile DP, Friedrich K, Chelladurai B, Leonard EC, Parrish AR. Renal ischemia reperfusion inhibits VEGF expression and induces ADAMTS-1, a novel VEGF inhibitor. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F928-36.
- Leonard EC, Friedrich JL, Basile DP. VEGF-121 preserves renal microvessel structure and ameliorates secondary renal disease following acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F1648-57.