

LA PROTEINA C-REATTIVA NELLA VALUTAZIONE DEL BILANCIO DEL FERRO DEI PAZIENTI IN EMODIALISI

M. Rathaus

Direttore, Unità di Emodialisi, Dipartimento di Nefrologia e Ipertensione, Meir Medical Center, Kfar Saba and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University - Israele

C-reactive protein in the assessment of iron status in patients on hemodialysis

Iron availability is a prerequisite for an efficient hematopoietic response to erythropoietin. Dynamic evaluation of iron status is difficult in hemodialysis patients and can be further complicated by the presence of an inflammatory state. Several cytokines, in particular interleukin 6 (IL-6), stimulate the production of hepcidin in the liver. This hormone is the main regulator of the extracellular iron concentration through its effect on the iron channel ferroportin, present in several cell types. IL-6 is also the major stimulus for the production of C-reactive protein (CRP), a nonspecific but sensitive marker of inflammation. Measurement of hepcidin is technically difficult and has so far been limited to research. On the other hand, measurement of CRP, which is both sensitive and easily measurable with automated techniques, might possibly be used as a surrogate measure of iron status in hemodialysis patients. Several studies have suggested the value of CRP in this context, but they dealt with small patient groups and single-time-point measurements. Even the definition of normal values of CRP in dialysis patients is uncertain.

During the period between 2003 and 2007, we performed 8322 measurements of CRP in 401 hemodialysis patients followed for 3-60 months. All parameters of iron balance (serum iron, TSAT, percent hypochromic RBC and Hgb concentration in reticulocytes) were clearly affected by the presence of an inflammatory state. We believe that measurement of CRP must be part of the routine hematological assessment of hemodialyzed patients to allow the correct interpretation of data in anemia treatment. (G Ital Nefrol 2009; 26: 338-46)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Anemia,
Inflammation,
CRP,
Iron deficiency

PAROLE CHIAVE:

Anemia,
Infiammazione,
PCR,
Sideropenia

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Mauro Rathaus
Dept. of Nephrology and Hypertension
Meir Medical Center
44281 Kfar Saba, Israele
e-mail: Maurorat@clalit.org.il

L'importanza del ferro (Fe) come determinante principale nella risposta ematopoietica è emersa fin dalle prime esperienze con l'eritropoietina nell'anemia dell'insufficienza renale cronica. La valutazione del bilancio del Fe e delle quantità di Fe disponibili per l'eritropoiesi è, però, tutt'altro che semplice. Ai classici parametri (sideremia, saturazione della transferrina [TSAT], ferritina) si sono aggiunti negli ultimi anni il misuramento del recettore solubile della transferrina (sTR), la concentrazione di emoglobina nei reticolociti (cHR) e la percentuale di eritrociti ipocromici. L'esperienza clinica dimostra, tuttavia, che la

correlazione fra questi parametri non è precisa. Lo stabilire se il bilancio del Fe sia adeguato, carente o eccessivo, rimane difficile in una percentuale significativa dei casi.

Un'importante causa di difficoltà nella valutazione del bilancio del Fe, è l'effetto che hanno su di essi gli stati infiammatori. I recenti progressi nella comprensione dei meccanismi che regolano la concentrazione extracellulare del Fe ci permettono di apprezzare chiaramente il fatto che i risultati di laboratorio vanno interpretati alla luce della presenza o meno di uno stato infiammatorio.

L'EPICIDINA E LA DISPONIBILITÀ DI FERRO NEGLI STATI INFIAMMATORI

L'epcidina è il principale ormone che regola la concentrazione extracellulare del Fe (1, 2). Questo peptide è sintetizzato negli epatociti come una pre-pro-epcidina di 84 aminoacidi e successivamente trasformato nella forma bioattiva di 25 aminoacidi. Il peptide attivo è secreto, circola nel plasma ed è escreto nelle urine (3). L'epcidina regola l'influsso del Fe nel plasma dalle cellule in cui è depositato, soprattutto gli epatociti, quelle responsabili del riciclaggio del Fe dagli eritrociti senescenti (macrofagi) e quelle che assorbono il Fe alimentare, gli enterociti duodenali. A livello molecolare, l'azione dell'epcidina consiste nell'inattivazione della ferroportina, che è un vero e proprio canale del Fe (Fig. 1). Questo effetto è ottenuto attraverso il legame con la ferroportina, e la sua successiva internalizzazione e degradazione a livello lisosomiale (4). La regolazione della sintesi dell'epcidina è controllata da differenti stimoli fisiologici: la sintesi è aumentata dall'aumento delle concentrazioni del Fe plasmatico (5), e diminuita dall'eritropoietina (6).

Le proprietà antimicrobiche dell'epcidina sono state notate fin dalla sua scoperta, come si può dedurre anche dal termine con cui è stata inizialmente descritta (*liver-expressed antimicrobial peptide*, LEAP-1) e con cui è noto il gene che la codifica (*Hepcidin antimicrobial peptide*, HAMP) (2, 3). Questa proprietà antimicrobica è legata alla necessità di Fe dei microrganismi. Molti microrganismi secernono particolari proteine, i siderofori, che chelano il Fe extracellulare e sono poi riassorbiti nella cellula batterica. La funzione dell'epcidina, in questo contesto, non riguarda tanto la regolazione del bilancio del Fe, quanto la protezione dalle infezioni, sequestrando il Fe nel compartimento intracellulare, in competizione con i siderofori, e quindi sottraendolo ai microrganismi (Fig. 2). Gli stati infiammatori aumentano i livelli dell'epcidina, e, in effetti, questo stimolo patologico è quantitativamente più potente degli stimoli fisiologici. Il principale mediatore di questo fenomeno è l'interleukina-6 (IL-6) (2, 7). L'effetto dell'epcidina è estremamente rapido, potendosi dimostrare una diminuzione della sideremia nel giro di 1-2 ore dalla amministrazione di epcidina esogena a soggetti umani (7). L'eccesso di epcidina è considerato un fattore della massima importanza nell'anemia che accompagna le malattie infiammatorie (8).

Considerata l'importanza dei fenomeni infiammatori (non solamente di origine infettiva) nelle malattie renali croniche e nel trattamento dialitico, e la diminuzione o assenza dell'escrezione renale dell'epcidina, un ruolo nell'anemia di questi pazienti è estremamente verisimile. I dati finora raccolti sono preliminari e

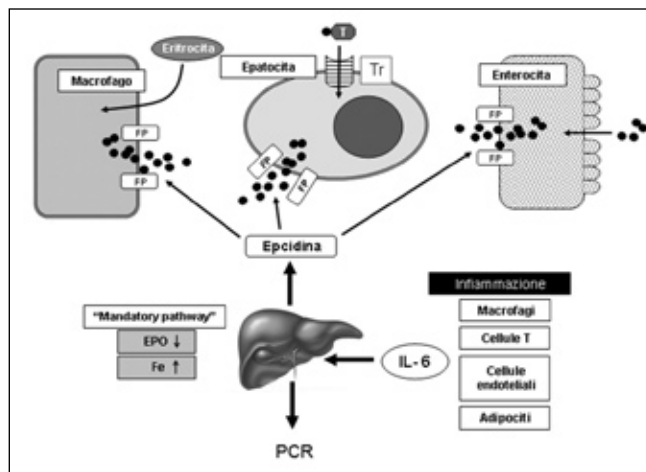


Fig. 1 - La sintesi dell'epcidina è regolata da un "mandatory signalling pathway", stimolata dal Fe (5) e inibita dall'eritropoietina (6). L'epcidina influisce sul canale del ferro ferroportina, regolando in questo modo i livelli extracellulari del ferro (rappresentato da cerchi neri). Lo stimolo infiammatorio della sintesi dell'epcidina è quantitativamente più potente degli stimoli fisiologici. L'interleukina-6 (IL-6), prodotta da differenti cellule infiammatorie, stimola la produzione epatica sia dell'epcidina che della PCR.
FP: ferroportina, T: transferrina, Tr: recettore della transferrina, EPO: eritropoietina, Fe: ferro.

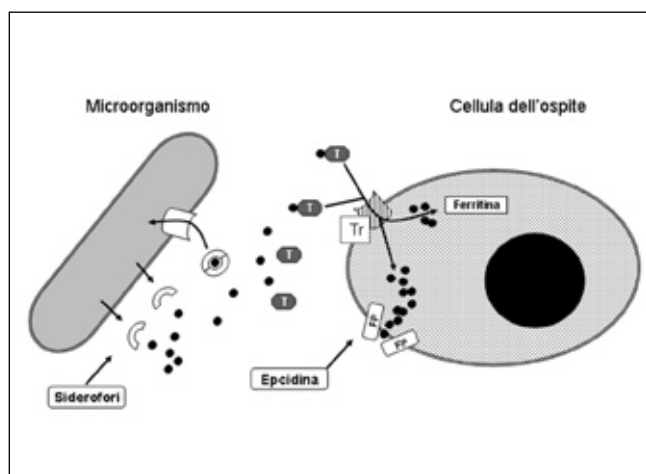


Fig. 2 - L'epcidina svolge un importante ruolo nelle difese immunitarie innate, inibendo l'assunzione del Fe da parte dei microrganismi. Numerosi microrganismi secernono differenti molecole, denominate collettivamente siderofori, che chelano il Fe e vengono quindi riassorbiti attraverso appositi recettori.
T: transferrina, Tr: recettore della transferrina, FP: ferroportina.

a volte contraddittori, soprattutto perché le metodologie disponibili per la misurazione dell'epcidina sono laboriose e costose. Alcuni studi hanno dimostrato elevati livelli di epcidina in pazienti trattati con emodialisi, particolarmente in quelli con valori della proteina C-reattiva (PCR) maggiori di 6 mg/dL. I livelli dell'epcidina sono correlati con diversi parametri di carenza di Fe, la severità dell'anemia e la quantità di eritropoietina amministrata (9). Livelli elevati sono stati osservati anche in pazienti con insufficienza re-

nale cronica e dopo trapianto renale (10). Otaki et al. (11), hanno dimostrato un aumento dei livelli intracellulari del Fe in polimorfonucleari di pazienti in emodialisi, associati con sottoregolazione della ferroportina. Livelli normali di pro-epcidina, d'altro canto, sono stati descritti in due studi (12, 13). Questi potrebbero, tuttavia, essere inappropriatamente alti in pazienti anemici (13). Recentemente è stato descritto un metodo di ELISA competitivo relativamente semplice. Con questo metodo è stato possibile dimostrare elevati livelli di epcidina in pazienti con insufficienza renale cronica in fase pre-dialitica. I livelli sono ancora più elevati in pazienti con stati infiammatori e PCR >10 mg/dL, dimostrando una buona correlazione fra epcidina e PCR (14). È chiaro, comunque, che la misurazione dell'epcidina è ancora lontana dall'entrare in uso come parte della routine di laboratorio dei pazienti in dialisi.

TEST DI VERIFICA

1) Quale di queste affermazioni riguardo l'epcidina non è corretta?

- Influenza il trasporto del Fe negli enterociti
- Aumenta l'espressione della ferroportina e inibisce l'azione della ferritina
- Inibisce la crescita di diversi microrganismi
- Causa una rapida diminuzione dei livelli della sideremia
- È escreta nelle urine.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

LA PROTEINA C-REATTIVA

Descritta quasi 70 anni fa (15), la PCR è una proteina sintetizzata e secreta dal fegato in risposta alla stimolazione indotta principalmente dalla IL-6, prodotta da macrofagi, cellule T, cellule endoteliali e adipociti (16, 17) (Fig. 1). La proteina nativa è costituita da due pentameri la cui struttura è del tipo delle pentatraxine. Il peso molecolare dell'intero complesso è di circa 250000 Da. La PCR si lega con la massima affinità alla fosfocolina, ma anche ad altri ligandi sia autogeni (lipoproteine, membrane cellulari danneggiate, cellule apoptotiche) che esogeni (capsula o altri costituenti di microrganismi). Una volta legata, la PCR è riconosciuta dal C1q e attiva la via classica del complemento e pro-

babilmente anche la via alternativa attraverso il fattore H (16). I livelli della PCR aumentano nel giro di 6 ore in risposta a uno stimolo infiammatorio e raggiungono il massimo in 48 ore. Con la cessazione dello stimolo, la concentrazione diminuisce rapidamente (*half life* circa 19 ore) (16). Pur non avendo un valore specifico, la misurazione della PCR è un parametro di grande utilità nella valutazione degli stati infiammatori per la sua riproducibilità e sensibilità, particolarmente da quando sono entrati nell'uso metodi cosiddetti ad "alta sensibilità" (*high sensitivity*, HS) che permettono la detezione di variazioni nell'ambito precedentemente considerato "normale". Il basso costo e la disponibilità di metodi di analisi automatica sono ulteriori vantaggi di grande importanza pratica.

Il trattamento dialitico è una condizione associata a uno stato di infiammazione cronica, spesso subclinica (18). Oltre alla frequente presenza nella popolazione dei dializzati di fattori di rischio classici quali diabete mellito, malattie cardiovascolari preesistenti, stato di immunodeficienza e infezioni, un numero di fattori specifici (interazione del sangue con le membrane di dialisi e la loro relativa bio-incompatibilità, esposizione a contaminanti nell'acqua, accessi vascolari sintetici) stimolano il sistema immunitario e causano un aumento costante dei livelli di numerose citokine. I livelli della PCR sono generalmente elevati nella popolazione in dialisi. Il consenso dell'OPTA (*optimal treatment of renal anaemia*, un'iniziativa volta a migliorare il trattamento dell'anemia per arrivare a livelli di emoglobina di >11 g/dL (*European Best Practice Guidelines*, EBPG) definisce i livelli della PCR al di sotto di 5 mg/L come normali e quelli al di sopra di 50 mg/L come chiaramente patologici e suggestivi di infezione (19). Rimane incerto il significato della PCR fra 5-50 mg/L, che costituiscono il 35-45% della popolazione secondo alcuni studi (20). I livelli della PCR sono correlati con quelli di differenti citochine, adipocitochine e certi marcatori del danno endoteliale (21, 22). Alcuni studi hanno suggerito che la presenza di un accesso protesico e ancor più di un catetere permanente sia associata con livelli più elevati di PCR (23, 24) ma altri studi non hanno confermato questo dato (25). Anche nella popolazione in dialisi, come nella popolazione generale, studi epidemiologici hanno dimostrato il forte valore predittivo della PCR nei riguardi di eventi coronarici e cerebrovascolari (26), anche se non sempre questi risultati sono stati confermati (27).

TEST DI VERIFICA**2) Quale di queste affermazioni riguardo la PCR è corretta?**

- La PCR è prodotta da diverse cellule che prendono parte a processi infiammatori, fra le quali le cellule T e gli adipociti
- Inibisce il sistema del complemento
- Stimola la fagocitosi da parte dei macrofagi
- La funzione non è nota
- Diminuisce l'assorbimento del Fe intestinale.

3) Quale di queste affermazioni riguardo la PCR è corretta?

- È eliminata facilmente con la dialisi perché è una molecola di basso peso molecolare
- I livelli della PCR aumentano entro 72 ore da uno stimolo infiammatorio e tornano alla norma dopo 1-2 settimane
- I livelli medi della PCR nei pazienti in dialisi sono almeno 10 volte più alti che nella popolazione normale della stessa età
- I livelli della PCR sono normali nel 30-40% dei pazienti in dialisi
- L'uso di cateteri permanenti è associato con bassi livelli della PCR.

PCR E TRATTAMENTO DELL'ANEMIA NEI PAZIENTI IN DIALISI

Come discusso in precedenza, gli stati infiammatori hanno importanti conseguenze sulla redistribuzione e disponibilità di Fe per l'ematopoiesi.

La misurazione diretta dell'epcidina o della IL-6 sono chiaramente difficili o impossibili da applicare nel campo clinico. Il fatto che epcidina e PCR siano prodotte dallo stesso organo in risposta allo stesso stimolo (Fig. 1), rende quest'ultima un possibile "surrugato" della misurazione diretta dell'epcidina, anche se un recente studio, basato su una nuova tecnica di dosaggio radioimmunologico, non ha confermato una correlazione diretta fra i livelli dell'epcidina e quelli della PCR (28).

Semplicità, automatizzazione e basso costo sono tutti fattori importanti per seguire i pazienti dinamicamente e valutare i dosaggi dell'eritropoietina e del Fe in funzione di eventuali eventi infiammatori, specialmente subclinici. Un certo numero di studi hanno, in effetti, dimostrato il valore dell'uso della PCR in questo contesto. Una correlazione fra variazione dei livelli della PCR, TSAT e cHR è stata osservata in un piccolo gruppo di pazienti durante episodi di infezione (29). Valori della PCR al di sopra della norma (>5 mg/L) sono stati associati con dosi più alte di eritropoietina e maggiore frequenza di parametri di

carenza di Fe quali la cHR e la TSAT (24). Risultati simili sono stati riportati da Locatelli et al. (25), in uno studio di 677 pazienti, in cui dosi più alte e parametri di carenza di Fe sono stati associati a livelli elevati di PCR (20). Alcuni studi recenti hanno suggerito che la presenza di un accesso vascolare sintetico sia associata con livelli più elevati di PCR e maggiori dosi di eritropoietina (23). È stata anche descritta una relazione inversa fra le dosi di eritropoietina e i livelli della PCR nell'ambito della norma (23, 30). La presenza dell'allele IL-6 -174G (connesso con un aumento dei livelli della IL-6) è associato con una maggiore richiesta di EPO in una popolazione Nord-Europea di pazienti in dialisi. Tuttavia, in questo studio, non è stato possibile dimostrare una correlazione fra dosi di eritropoietina e livelli di PCR (31). C'è da notare che questi studi comprendono per lo più piccoli gruppi di pazienti e, soprattutto, brevi periodi di osservazione o analisi di singoli risultati. In molti casi, i pazienti sono stati divisi semplicisticamente in due gruppi, con livelli "normali" o "alti" di PCR (meno o più di 5 mg/L) (19), anche se è chiaro che la maggior parte dei pazienti hanno livelli elevati e la variazione di questi è enorme (19, 20).

TEST DI VERIFICA**4) Valori elevati della PCR sono associati con:**

- Bassi livelli di sideremia e TSAT
- Bassi livelli di ferritina
- Diminuita risposta all'eritropoietina
- a, b e c sono esatte
- a e c sono esatte.

TABELLA I - VALORI MEDI DELLA PCR IN FUNZIONE DELLE CAUSE DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA NELLA POPOLAZIONE STUDIATA

Diagnosi renale	Numero di pazienti	PCR (mg/L) media ± SEM
Malattia interstiziale	39	15.9±0.9
Glomerulonefrite idiopatica	38	15.3±0.7
Malattia vascolare	44	18.6±0.8
Malattia sistemica o tumorale	22	23.4±1.9
Nefropatia diabetica	187	23.6±0.6
Non diagnosticato	71	15.1±0.7
Totale	401	20.0±0.3

TABELLA II - DIVISIONE DELLE MISURAZIONI IN 6 GRUPPI. NELLE DUE COLONNE DI SINISTRA, LA DIVISIONE IN GRUPPI ADOTTATA DALL'OPTA (19)

OPTA (mg/L)	Centro Medico Meir (mg/L)	Numero di risultati	%	PCR (media \pm SEM)
Gruppo 1 <5	Gruppo 1 < 5	2313	27.8	3.02 \pm 0.02
Gruppo 2 5-50	Gruppo 2 5-10	1768	63.7	7.45 \pm 0.03
	Gruppo 3 10-20	1965		14.62 \pm 0.07
	Gruppo 4 20-50	1569		30.90 \pm 0.21
Gruppo 3 >50	Gruppo 5 50-100	491	8.5	68.86 \pm 0.62
	Gruppo 6 >100	216		163.37 \pm 4.22

TABELLA III - PARAMETRI INFLUENZATI DALL'INFIAMMAZIONE NEI 6 GRUPPI

	Gruppi secondo i valori della PCR (mg/L)					
	1 (<5)	2 (5-10)	3 (10-20)	4 (20-50)	5 (50-100)	6 (>100)
Albumina g/dL	3.84 \pm 0.01	3.78 \pm 0.01 ^a	3.75 \pm 0.01 ^a	3.61 \pm 0.01 ^a	3.35 \pm 0.02 ^a	3.09 \pm 0.03 ^a
Transferrina mg/dL	164 \pm 0.6	162 \pm 0.7 ^{NS}	159 \pm 0.6 ^a	150 \pm 0.7 ^a	136 \pm 1.2 ^a	119 \pm 2.2 ^a
Ferritina μ g/L	1027 \pm 23	1108 \pm 24 ^{NS}	1173 \pm 25 ^{NS,c}	1208 \pm 26 ^{c,d}	1492 \pm 78 ^a	2117 \pm 166 ^a
Leucociti/mm ³	6947 \pm 46	7253 \pm 52 ^b	7600 \pm 53 ^a	8045 \pm 71 ^a	8743 \pm 135 ^a	10895 \pm 299 ^a
Neutrofili %	64 \pm 0.2	66 \pm 0.2 ^a	67 \pm 0.2 ^a	70 \pm 0.2 ^a	73 \pm 0.4 ^a	78 \pm 0.6 ^a

I valori della *P* per le differenze fra i gruppi sono valutate con ANOVA e la tecnica di Bonferroni.

^a*P*<0.001, ^b*P*<0.01, ^{NS}*P*= non significativo, vs il Gruppo precedente. ^c*P*<0.01, vs il Gruppo 1,

^d*P*= non significativo, vs il Gruppo 2 e 3.

L'ESPERIENZA DEL CENTRO MEDICO MEIR, K FAR SABA, ISRAELE

Il Centro Medico Meir è uno degli 8 Ospedali collegati alla Scuola di Medicina "Sackler" dell'Università di Tel Aviv. È un Ospedale a struttura regionale che presta servizi a una popolazione di circa 400000 persone nell'area a Nord di Tel Aviv. Il servizio di emodialisi comprende un'unità nell'Ospedale e due unità satelliti.

La misurazione della PCR con una tecnica immunoturbidimetrica HS è stata introdotta nella routine mensile dei pazienti dializzati dalla fine del 2002. Gli studi ematologici mensili di routine comprendono: emoglobina (HGB), ematocrito (Ht), leucociti e neutrofili, sideremia, transferrina, TSAT, percentuale di eritrociti ipocromici (%Hypo) e, a partire dal 2005, conta dei reticolociti e concentrazione dell'emoglobina nei reticolociti (CHR). I livelli della ferritina vengono misurati ogni 3 mesi. Tutte le analisi sono effettuate

dai Laboratori Clinici dell'Ospedale con metodi automatizzati. I dati qui presentati riguardano 401 pazienti in condizioni stabili, trattati con emodialisi per almeno tre mesi, durante il periodo dall'1/1/2003 al 31/12/2007. In questo gruppo di pazienti si sono ottenute 8322 misurazioni mensili della PCR (da 3 a 60 per paziente). La mediana del valore della PCR nella nostra popolazione è di 10.5 mg/L, leggermente più alto del valore di 7 mg/L riportato per pazienti in emodialisi in Europa (19). I valori medi tendono ad essere più elevati nei pazienti con malattie sistemiche, tumorali o nefropatia diabetica (Tab. I). Allo scopo di analizzare retrospettivamente i dati, i risultati della PCR sono stati divisi in 6 gruppi. Il gruppo 1 comprende i valori "normali". I valori "di incerto significato", secondo la definizione dell'OPTA, sono stati divisi in 3 gruppi (2-4) e quelli estremamente elevati in due gruppi (5 e 6). Come si vede, il 28% dei valori sono normali, circa l'8% sono estremamente elevati e ben 63% sono nell'ambito considerato di

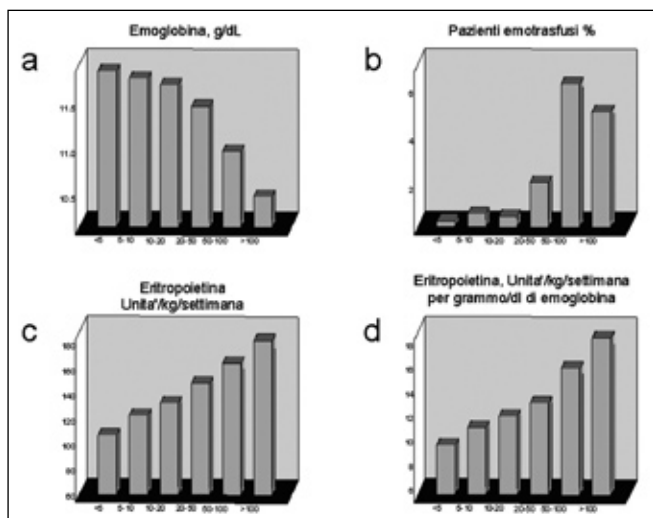


Fig. 3 - I livelli dell'emoglobina diminuiscono in relazione inversa con i livelli della PCR, nonostante l'aumento del dosaggio dell'eritropoietina (a, c). L'efficacia ematopoietica dell'eritropoietina diminuisce progressivamente (d). Una piccola percentuale di pazienti richiedeva trasfusioni di sangue (b).

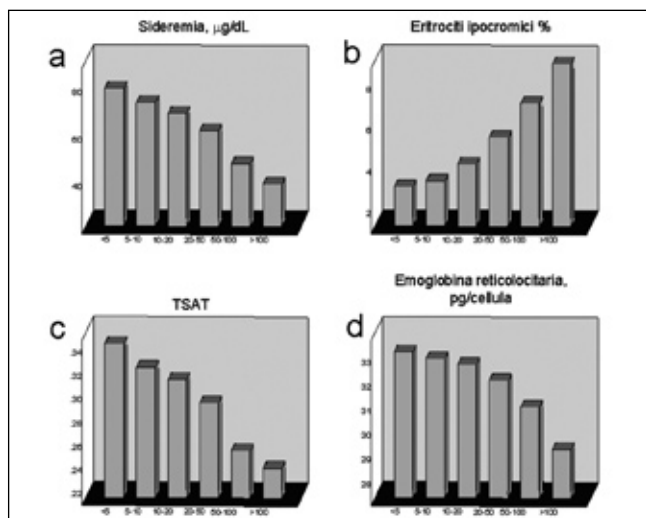


Fig. 4 - Tutti i parametri del bilancio del Fe cambiano in relazione inversa coi valori della PCR.

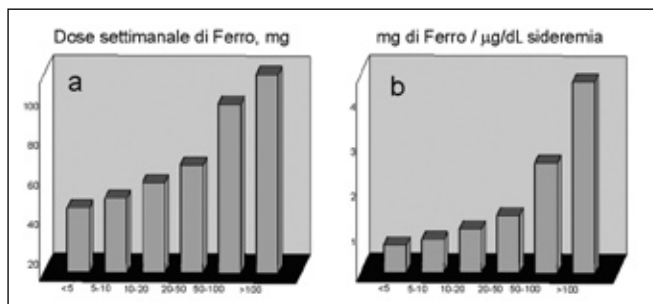


Fig. 5 - Aumento progressivo del dosaggio del Fe.

incerto significato (Tab. II) (19).
 La Tabella III dimostra la relazione fra i valori della PCR e alcuni parametri di laboratorio influenzati dagli stati infiammatori. In particolare, è evidente che la ferritina è in effetti influenzata assai più dalla presenza di uno stato infiammatorio che dalla situazione dei depositi di Fe (confronta con la Fig. 4). L'85.4% dei misuramenti provengono da pazienti con almeno una condizione di comorbidità. Valori più alti ed estremi tendono ad essere associati più frequentemente con condizioni comorbide e, in particolare, la comorbidità è significativamente meno comune nel gruppo con valori normali di PCR (Tab. IV).
 L'influenza dell'infiammazione, riflessa dai valori della PCR, sul grado di anemia è chiaramente illustrato dalla Figura 3. I livelli dell'emoglobina tendono ad essere sempre più bassi, nonostante l'aumento del dosaggio dell'eritropoietina (3b) e relativamente frequenti trasfusioni (3c). La relativa inefficienza dell'eritropoietina è dimostrata nel grafico 3d, dove è calcolata la quantità

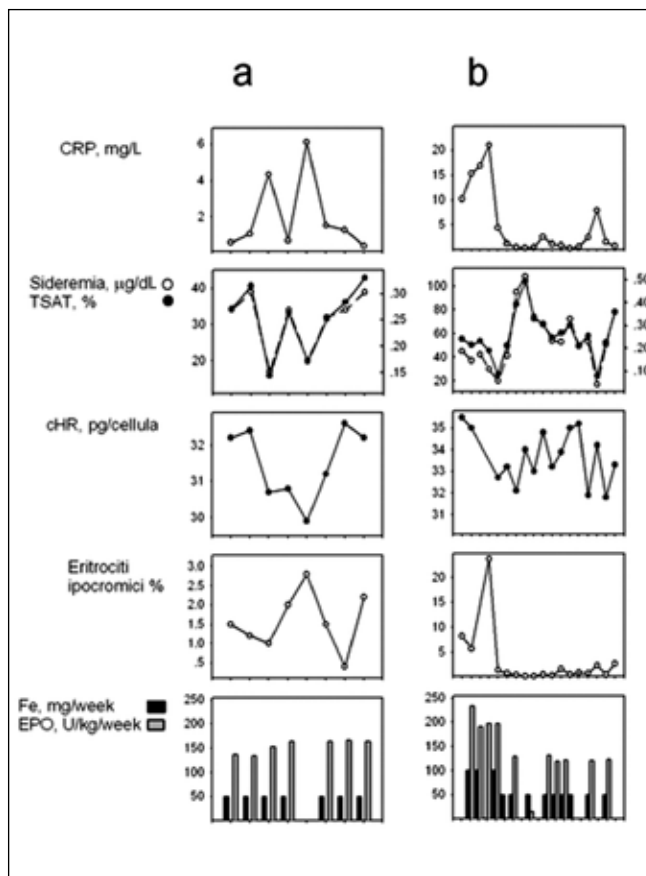


Fig. 6 - Due casi rappresentativi di episodi in cui cambiamenti relativamente acuti dei parametri del bilancio del Fe occorrevano contemporaneamente a quelli della PCR. In ambedue i casi i parametri tornavano alla norma senza cambiamento delle terapie di Fe o eritropoietina. Notare che nel caso a, i cambiamenti della PCR sono praticamente nell'ambito della norma (<5 mg/L).

TABELLA IV - PARAMETRI INFLUENZATI DALL'INFIAMMAZIONE NEI 6 GRUPPI

	Gruppi secondo i valori della PCR (mg/L)					
	1 (<5)	2 (5-10)	3 (10-20)	4 (20-50)	5 (50-100)	6 (>100)
Pazienti con almeno una condizione di comorbidità	75.7	86.4	89.4	90.7	91.4	92.6
Malattia vascolare periferica	23.5	32.1	33.4	36.6	46.0	47.7
Amputazioni	17.0	20.9	25.0	26.5	23.6	28.7
Obesità	11.0	16.6	21.2	25.0	27.9	27.3
Malattia coronarica	45.2	57.0	60.2	63.7	64.6	61.6
Nefropatia diabetica	37.1	47.9	48.8	54.6	59.3	65.3

di eritropoietina necessaria per g/dL di emoglobina. La Figura 4 riporta i valori dei diversi parametri del bilancio del Fe. Come si può vedere, tutti i parametri usati sono influenzati dalla presenza di uno stato infiammatorio. Questa condizione, definita di carenza "relativa" o "funzionale" di Fe è ulteriormente illustrata dal fatto che la dose settimanale di Fe aumentava progressivamente con l'aumento del livello di PCR (Fig. 5a), e dal rapporto sempre più sfavorevole fra quantità di Fe amministrato e sideremia (Fig. 5b).

In un certo numero di casi è possibile osservare la dinamica dei parametri del bilancio del Fe in relazione alla dinamica dei livelli di PCR (Fig. 6), in assenza di cambiamenti della terapia (eritropoietina e Fe). La nostra impressione è che questa relazione fra PCR e parametri del Fe sia un fenomeno più generale e possibilmente universale. Tuttavia, il contesto clinico in cui i dati sono stati raccolti e la natura retrospettiva della nostra analisi fanno sì che i dati siano influenzati dalla variabilità e relativa arbitrarietà del trattamento.

TEST DI VERIFICA

5) Elevazioni della PCR possono essere associate a parametri di carenza di Fe:

- Se i livelli sono almeno 3 volte quelli normali
- Se i livelli sono almeno 10 volte quelli normali
- Se l'elevazione persiste per almeno 3 mesi
- Anche elevazioni nell'ambito della norma possono essere associate con carenza di Fe funzionale e diminuita risposta all'eritropoietina
- Solo se associate a livelli di ferritina sotto 100 µg/L.

CONCLUSIONE

La misurazione di routine della PCR dei pazienti in dialisi è un mezzo semplice e non costoso che permette di seguire l'evoluzione di stati infiammatori, per lo più subclinici. La nostra esperienza conferma la mancanza di specificità della PCR, che non è utile, quindi, per formulare diagnosi precise, anche in presenza di valori estremamente elevati. L'associazione fra elevazioni della PCR e parametri di sideropenia è un dato importante nell'interpretazione dei dati di laboratorio nel paziente dializzato. In molti casi, l'apparizione di parametri indicativi di carenza di Fe è transitoria e i dati ritornano alla norma senza necessità di effettuare cambiamenti di dosaggio del Fe. L'integrazione della misurazione della PCR con la valutazione clinica del paziente permette senz'altro di arrivare a decisioni terapeutiche più efficienti in un numero significativo di casi.

RIASSUNTO

La disponibilità di quantità adeguate di ferro (Fe) è un requisito essenziale per l'efficienza della risposta ematopoietica all'eritropoietina. La valutazione dinamica dello stato del bilancio del Fe non è semplice nei pazienti dializzati e può essere ulteriormente complicata dalla presenza, tutt'altro che rara, di uno stato infiammatorio. Diverse citochine, in particolare l'IL-6, stimolano la produzione epatica dell'epcidina, che regola la concentrazione extracellulare del Fe attraverso la regolazione di un canale del Fe presente in differenti cellule, la ferroportina. La IL-6 è anche il maggiore stimolo alla produzione della proteina C-reattiva (PCR), nota da molti decenni come un parametro non specifico, ma sensibile e facilmente ottenibile, di infiammazione. Mentre la misurazione dell'epcidina rimane per ora limitata all'ambito della

ricerca, la PCR può servire come un possibile e utile surrogato nella valutazione dello stato del Fe in relazione agli stati infiammatori nei pazienti in emodialisi. Un certo numero di studi ha suggerito il valore della PCR in questo contesto, ma le popolazioni studiate sono relativamente piccole e l'ambito temporale limitato. La stessa definizione dei valori normali della PCR nei pazienti in dialisi è incerta. L'analisi retrospettiva di dati ottenuti da una popolazione relativamente grande (8322 misurazioni della PCR in 401 pazienti) seguita per 3-60 mesi, durante gli anni 2003-2007, dimostra che tutti i parametri del bilancio del Fe (sideremia, TSAT, percentuale di eritrociti ipocromici a concentrazione reticolocitaria dell'Hgb), sono influenzati dalla presenza di uno stato infiammatorio. È

nostra opinione che la misurazione della PCR debba entrare a far parte della routine "ematologica" dei pazienti dializzati, al fine di facilitare una corretta interpretazione dei dati nel trattamento dell'anemia.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del Centro Medico Meir.

BIBLIOGRAFIA

- Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Heparin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G199-203.
- Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008; 93: 90-7.
- Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806-10. Epub 2000 Dec 11.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-3. Epub 2004 Oct 28.
- Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, Ganz T. Iron transferrin regulates heparin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4. *Blood* 2007; 110: 2182-9. Epub 2007 May 31.
- Pinto JP, Ribeiro S, Pontes H, et al. Erythropoietin mediates heparin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha. *Blood* 2008; 111: 5727-33. Epub 2008 Mar 7.
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrinemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone heparin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271-6.
- Roy CN, Mak HH, Akpan I, Losyev G, Zurawski D, Andrews NC. Heparin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation. *Blood* 2007; 109: 4038-44. Epub 2007 Jan 11.
- Matyszko J, Matyszko JS, Hryszko T, Pawlak K, Mysliwiec M. Is heparin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients? *Am J Nephrol* 2005; 25: 586-90. Epub 2005 Oct 25.
- Matyszko J, Matyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Heparin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation, and hemodialysis. *Am J Hematol* 2006; 81: 832-7.
- Otaki Y, Nakanishi T, Hasuie Y, et al. Defective regulation of iron transporters leading to iron excess in the polymorphonuclear leukocytes of patients on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1030-9.
- Shinzato T, Abe K, Furuhashi A, et al. Serum pro-heparin level and iron homeostasis in Japanese dialysis patients with erythropoietin (EPO)-resistant anemia. *Med Sci Monit* 2008; 14: CR431-7.
- Eleftheriadis T, Kartsios C, Liakopoulos V, et al. Does heparin affect erythropoiesis in hemodialysis patients? *Acta Haematol* 2006; 116: 238-44.
- Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum heparin. *Blood* 2008; 112: 4292-7. Epub 2008 Aug 8.
- Tillett WS, Francis Jr T. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus (PDF). *J Exp Med* 1930; 52: 561-85.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H2031-41. Epub 2005 Jan 14.
- Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67: 1216-33.
- Wanner C, Richardson D, Fouque D, Stenvinkel P. OPTA--Influence of inflammation / infection on anaemia therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 3): iii7-12.
- Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002; 62: 1791-8.
- Matyszko J, Matyszko JS, Kozminski P, Pawlak K, Mysliwiec M. Elevated resistin is related to inflammation and residual renal function in haemodialysed patients. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 246-53.
- Pawlak K, Mysliwiec M, Pawlak D. Chronic viral hepatitis and iron affect the plasma levels of LIGHT—a new member of the TNF superfamily in uraemic haemodialyzed patients. *Cytokine* 2007; 39: 201-6. Epub 2007 Sep 10.
- Movilli E, Brunori G, Camerini C, et al. The kind of vascular access influences the baseline inflammatory status and epoetin response in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2006; 24: 387-93. Epub 2006 Jun 1.
- El-Khatib M, Duncan HJ, Kant KS. Role of C-reactive protein, reticulocyte haemoglobin content and inflammatory

- markers in iron and erythropoietin administration in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 400-4.
25. Locatelli F, Andrulli S, Memoli B, et al. Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 991-8. Epub 2005 Dec 29.
 26. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1507-19. Epub 2004 Apr 6.
 27. Bayés B, Pastor MC, Bonal J, Foraster A, Romero R. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis--role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 984-90. Epub 2005 Dec 2.
 28. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009; 75: 976-81. Epub 2009 Feb 11.
 29. Mitsuiki K, Harada A, Miyata Y. Reticulocyte hemoglobin content in hemodialysis patients with acute infection. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 257-62.
 30. Tatal E, Sezer S, Bilgic A, et al. Influence of oxidative stress and inflammation on rHuEPO requirements of hemodialysis patients with CRP values "in normal range". *Transplant Proc* 2007; 39: 3035-40.
 31. Girndt M, Stenvinkel P, Ulrich C, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on erythropoietin dose requirements in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3586-92. Epub 2007 Sep 17.