

DIALISI Emodialisi di base

PO

VALUTAZIONE DI UN NUOVO METODO DI MONITORAGGIO DELLO STATO DELLA FISTOLA (FAV) MEDIANTE ANALISI DI PATTERN TEMPORALI DI DATI OTTENUTI DA SISTEMI DI ACQUISIZIONE PER APPARECCHIATURE DI DIALISI

Adorati Menegato M¹, Manzini P², Fornasiero G¹, Grandi F²
¹UO Nefrologia e Dialisi - Ass Medio Friuli N. 4 San Daniele Del Friuli; ²Hospal S.P.A.

Introduzione. L'intervento con angioplastica percutanea o la correzione chirurgica precoce dell'accesso vascolare ne riduce drasticamente l'incidenza di trombosi e/o perdita definitiva, per questo ne è essenziale la diagnosi precoce del malfunzionamento. Le linee KDOQI prevedono una valutazione mensile della FAV con US o settimanale con la valutazione della pressione venosa dinamica o statica. I metodi di indagine sono spesso non compatibili con valutazioni ravvicinate, anche se i trend così ottenuti sono più predittivi rispetto al singolo dato.

Lo stato della FAV è noto incidere sulla fluidodinamica della circolazione extracorporea e su parametri di efficienza dialitica (dialysance ionica, IDy). Questi parametri possono essere monitorati in continuo mediante sistemi di acquisizione dati dedicati (Exalis).

Scopo. Scopo del lavoro era il confronto dell'accuratezza del monitoraggio della FAV tra metodi di riferimento (MR, ricircolo, fistelografia e stress test, ST) ed un nuovo software (Vascontrol, VCtrl) che analizza i pattern temporali dei dati di pressioni di aspirazione e rientro, della IDy, il flusso ematico (Qb) e l'emoglobina su un periodo di monitoraggio continuo di due settimane almeno.

Metodo. 20 pazienti (età media 69.3±17anni, età dialitica 9.0±10.8 anni) in dialisi tri-settimanale (Qb: 300-350 ml/min) con fistola nativa sono stati seguiti prospetticamente per 6 mesi di dialisi. MR era la composizione delle informazioni sullo stato fornite come di seguito: ogni due settimane il paziente veniva analizzato mediante lo ST della FAV (aumento di 100 ml/m del flusso sanguigno di base all'inizio della seconda ora e valutazione del delta di PA, positivo se questo era ≥ 25%) seguito da misura del ricircolo se ST<25% seguito da fistelografia se ricircolo > 10%. La valutazione finale veniva quindi ricodificata in buono=0 o fail=1. Sullo stesso periodo veniva fatta la valutazione con VCtrl (score, 0=buono, 1= allerta, 2= fail).

Risultati. Sono state effettuate 287 misurazioni della FAV con VCtrl e MR in cieco.

VCtrl	MR	
	0	1
0	169	9
1	50	13
2	9	14

(segue)

POD

L'EMODIAFILTRAZIONE CON INFUSIONE ENDOGENA (HFR) RIDUCE L'ATTIVAZIONE DEL FATTORE TRASCRIZIONALE NF-KB: UN NUOVO APPROCCIO PER LIMITARE L'INFIAMMAZIONE IN PAZIENTI DIALIZZATI

Amore A¹, Bonello F², Giacchino F², Serra A³, Savoldi S³, Daprà V¹, Loiacono E¹, Camilla R¹, Peruzzi L¹, Coppo R¹

¹Nefrologia Dialisi Trapianto - Osp. Universitario R. Margherita, Torino; ²Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civico, Ivrea; ³Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civico, Ciriè

Le complicanze cardiovascolari rappresentano la maggiore causa di mortalità in pazienti in dialisi (HD) e la patogenesi è essenzialmente legata ad uno stato di microinfiammazione secondario a stress ossidativo. Si ritiene che il fattore trascrizionale NF-kB giochi un ruolo chiave in questo meccanismo, poiché è stato rilevato nella sua forma attivata nelle lesioni vascolari dei pazienti in HD. NF-kB è attivato da citochine e mediatori rilasciati durante la seduta di HD o in corso di infezioni. Allo scopo di limitare la circolazione di mediatori flogogeni è stata recentemente messa a punto una metodica dialitica che combina processi di diffusione e convezione e assorbimento, denominata HFR. Nella metodica HFR è presente una cartuccia con resina idrofobica assorbente, inserita nel circuito, che rigenera l'ultrafiltrato (UF), poi utilizzato come liquido di sostituzione. Precedenti studi avevano mostrato che in HFR la presenza della cartuccia assorbente induceva una significativa riduzione dei livelli di IL-6 e proteina C reattiva (PCR).

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la rimozione in HFR di mediatori capaci di attivare il fattore trascrizionale NF-kB in cellule mononucleate circolanti, potenzialmente sorgente di mediatori flogogeni responsabili delle complicanze vascolari.

A questo scopo, campioni di UF sono stati raccolti 15 minuti dopo l'inizio della seduta di HFR in 8 pazienti, età media 70 anni, (range 53-81anni) (5 diabetici) in HD da 120 mesi (range 38-277 mesi), utilizzando polyphenylene HF (convezione) e polyphenylene LF (diffusione) rispettivamente prima e dopo passaggio attraverso la cartuccia idrofobica assorbente cartridge (Selecta, Belco, Italy). I campioni sono stati conservati a -20° sino al momento dello studio.

I campioni di UF (UF) sono stati incubati per 24 ore a 37°C con linfomonociti circolanti (PBMC isolati per centrifugazione su gradiente di Ficoll ottenuti da soggetti sani paragonabili per sesso ed età).

La traslocazione nucleare del fattore trascrizionale NF-kB è stata valutata in analisi western blot (valori espressi come unità arbitraria dopo densitometria UA) e microscopia confocale.

Abbiamo rilevato che l'UH prima del passaggio nella cartuccia assorbente era in grado di attivare nei PBMC la traslocazione nucleare di Nfkb, nelle due subunità p50 e p65,

(segue)

L'analisi di associazione tra VCtrl e MR è risultata statisticamente significativa $\chi^2_{1,2df}=57.2$ $p=0.0010$. Tuttavia si osserva una percentuale di classificazioni dubbie del 24% e di misclassificazioni del 7%. Ricodificando i dati del VCtrl prendendo come soglia discriminante 0.5 (positivi tutti i valori >0) si ottiene una sensibilità del 75% (corretta classificazione della FAV malfunzionante) con un probabilità di misclassificazione (specificità) del 26%.

Conclusioni. La valutazione tramite VCtrl sembra promettente anche se andrebbe verificata su nuovi dati prospettici alla luce di una differente soglia discriminante pari a 0.5. Il VCtrl ha il grande vantaggio di essere del tutto non invasivo, di non richiedere materiale di consumo dedicato e di consentire un monitoraggio puntuale dell'accesso vascolare permettendo una diagnosi precoce del malfunzionamento dello stesso così da consentire gli interventi che ne possono evitare la trombosi e la perdita definitiva.

che risultava diminuita significativamente quando si utilizzava l'UF dopo il passaggio sulla cartuccia assorbente (C) (prima C p50: 72.75±19 UR, dopo C 60.25±9.2 UR; $p<0.05$, p65 prima C 81.68±44 UR, dopo C 60.75±44, $p<0.05$, p105 prima C 28.4±3.8 UR, dopo C 6.7±2.3 UR, $p<0.05$). I risultati sono stati confermati in microscopia confocale. Questi dati suggeriscono che l'HFR è una nuova promettente metodica dialitica che potrebbe ridurre lo stato infiammatorio indotto da fattori circolanti nei pazienti in HD, attenuando l'attivazione del fattore trascrizionale NFkB, strettamente coinvolto nella patogenesi della vasculopatia dialitica.

PO

COMPARISON OF ALTERNATIVE METHODS FOR SCALING DIALYSIS DOSE

Basile C¹, Vernaglione L², Lomonte C¹, Bellizzi V³, Dambrosio N¹, Di Iorio B³
¹Nephrology and Dialysis Unit, Miulli General Hospital, Acquaviva Delle Fonti; ²Nephrology and Dialysis Unit, Giannuzzi Hospital, Manduria; ³Nephrology and Dialysis Unit, Landolfi Hospital, Solofra

Introduction. Kt/Vurea was established as an index of hemodialysis (HD) adequacy. The use of Vurea (as derived by the Watson et al. formulae) as a normalizing factor has been questioned and other parameters such as body weight^{0.67} (W^{0.67}), body surface area (BSA), resting energy expenditure (REE), high metabolic rate organ (HMRO) mass and liver size (LV), that reflect the metabolic rate, were proposed (respective HD adequacy indices Kt/W^{0.67}, Kt/BSA, Kt/REE, Kt/HMRO and Kt/LV).

Methods. Aims of present study: 1. to calculate the six previously described normalizing factors (all obtained utilizing anthropometric variables) and to measure bioelectrical resistance (R), an independent and directly achievable biological parameter, in 481 white disease-free individuals and 270 prevalent white HD patients, pair-matched by age, body weight and height, after stratification by gender; 2. to evaluate the effect of substituting BSA, W^{0.67}, REE, HMRO, LV and R for Vurea as denominator in Kt/Vurea on the distribution of target dialysis dose in a cohort of 1058 prevalent white HD patients. All individuals underwent one single-frequency BIA measurement, on the nondominant side of the body, injecting 800 μ A and 50 kHz alternating sinusoidal current with a standard tetrapolar technique.

Results. When comparing pair-matched disease-free males and females with HD males and females, respectively, only R was statistically significantly different ($p < 0.0001$ and $p < 0.02$, respectively). As expected, Vurea, BSA, W^{0.67}, REE, HMRO and LV were not significantly different in both comparisons. Furthermore, equivalent Kt/R for a range of prescribed Kt/Vurea were able to give a more clearcut differentiation among genders and body sizes, when compared with the other methods for scaling dialysis dose.

Conclusions. BSA, W^{0.67}, REE, HMRO and LV, as well as Vurea are derived by means of calculations which utilize anthropometric variables. On the contrary, R is a biological parameter, which can be directly measured in the clinical setting by means of a simple, low-cost, fast and repeatable procedure. Consequently, Kt/R should be the most appropriate method for scaling dialysis dose among those evaluated in the present study. Further work is required to develop these concepts and to translate them into rigorous outcome-based adequacy targets suitable for clinical usage.

PO

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) IN PAZIENTI SOTTOPOSTI AD EMOFILTRAZIONE CRONICA CON TECNICA AFB

Bolignano D, Romeo A, Lacquaniti A, Coppolino G, Bono C, Donato V, Fazio MR, Buemi M, Utsim e Dialisi, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina

NGAL, una proteina di fase acuta che può anche essere rilasciata dalle cellule tubulari in risposta a vari insulti, rappresenta un'importante promessa per la moderna nefrologia come biomarker precoce e specifico di insufficienza renale acuta dopo trattamenti potenzialmente dannosi per il rene. Negli ultimi anni l'attenzione su NGAL si è spostata nel campo della malattia renale cronica (CKD) dove questa proteina sembra svolgere un ruolo fondamentale nella patogenesi di diversi tipi di nefropatie, risultando utile anche nella stratificazione del rischio di progressione della CKD verso gli stadi terminali. Con il presente studio abbiamo per la prima volta voluto valutare il possibile significato della misurazione di NGAL in una coorte di 30 pazienti sottoposti a trattamento sostitutivo cronico con tecnica AFB, allorché non esiste alcun dato sull'andamento di questo fattore in pazienti uremici.

In una misurazione basale precedente l'inizio di una singola sessione medio-settimanale, i livelli di NGAL sono risultati nettamente incrementati nei pazienti emodializzati rispetto ai controlli (485.2 \pm 49.7 vs. 51.2 \pm 4.6 ng/ml; $p < 0.001$); correlazioni dirette ed indipendenti sono state riscontrate inoltre con i livelli di PCR ($\beta = 0.34$; $p = 0.03$) e spKt/V ($\beta = 0.35$; $p = 0.02$). Al termine della seduta dialitica i livelli di NGAL si sono nettamente ridotti rispetto al basale (485.2 \pm 49.7 vs. 167.4 \pm 48.0 ng/ml; $p = 0.01$), con una ratio di riduzione media di circa il 75%. I livelli post-HDF sono comunque risultati sempre statisticamente incrementati rispetto ai controlli (167.4 \pm 48.0 vs. 51.2 \pm 4.6 ng/ml; $p = 0.01$).

Questi risultati indicano che anche pazienti in emodialisi cronica presentano elevati livelli di NGAL rispetto a soggetti sani. La correlazione indipendente con i valori di PCR lascerebbe ipotizzare che lo stato infiammatorio cronico giochi un ruolo fondamentale nella mobilitazione sistemica di questa proteina, probabilmente con un significato difensivo compensatorio in risposta allo stress ossidativo, come precedentemente descritto per diverse altre citochine. È tuttavia chiaro che anche lo stesso trattamento dialitico per se possa influenzare nettamente i livelli di NGAL, come dimostrato dalla netta riduzione di questi valori al termine di una singola seduta dialitica. La correlazione indipendente con gli indici di adeguatezza dialitica non esclude infine la possibilità che questo biomarker possa in futuro essere utile nel guidare la compilazione delle stesse prescrizioni dialitiche.

CO

DIALYSIS ADEQUACY AND OUTCOMES: THE CLINICAL "ILLOGIC OF Kt/Vurea"

Basile C¹, Vernaglione L², Lomonte C¹, Bellizzi V³, Dambrosio N⁴, Di Iorio B³
¹Nephrology and Dialysis Unit, Miulli General Hospital, Acquaviva Delle Fonti; ²Nephrology and Dialysis Unit, Giannuzzi Hospital, Manduria; ³Nephrology and Dialysis Unit, Landolfi Hospital, Solofra; ⁴Dialysis Unit, Diavrum Renal Services, Acquaviva Delle Fonti

Introduction. Kt/Vurea was established as an index of hemodialysis (HD) adequacy. The use of Vurea (as derived by the Watson et al. formulae) as a normalizing factor has been questioned and other parameters such as body weight^{0.67} (W^{0.67}), body surface area (BSA), resting energy expenditure (REE), high metabolic rate organ (HMRO) mass and liver size (LV), that reflect the metabolic rate, and bioelectrical resistance (R), an independent and directly measured biological parameter, were proposed (respective HD adequacy indices: Kt/Vurea, Kt/W^{0.67}, Kt/BSA, Kt/REE, Kt/HMRO, Kt/LV and Kt/R).

Methods. Aim of the present study was to assess the predictive power of the seven HD adequacy indices on long-term survival of 328 incident HD patients starting HD treatment in the period January 1, 1990 - December 31, 2007. The following data were collected: 1. demographic and anthropometric parameters; 2. biochemical parameters (serum levels of creatinine, calcium, phosphorus, albumin, hemoglobin, pre- and postdialysis blood urea nitrogen) and R; all individuals underwent multiple single-frequency BIA measurements, on the nondominant side of the body, injecting 800 μ A and 50 kHz alternating sinusoidal current with a standard tetrapolar technique; 3. the seven HD adequacy indices, as previously described. The data were collected every three months and their mean values for each patient were analyzed.

Results. All demographic and directly measured parameters and the seven adequacy indices studied were considered as independent variables in the Cox regression analysis. The latter showed that only higher serum creatinine ($p < 0.0001$), lower Kt/R and higher R (for both, $p < 0.04$) predicted significantly the better long-term survival of the patients. Kaplan-Meier survival analyses of the 328 incident HD patients stratified into two groups, respectively according to the 4th quartile of Kt/R (98-106 ml/Ohm), the 1st quartile of R values (0.0-467.8 Ohm) and the 1st quartile of serum creatinine levels (0.0-11.6 mg/dl) showed a significantly better long-term survival in the groups of patients having Kt/R below the 4th quartile ($p < 0.03$), R values above the 1st quartile ($p < 0.04$) and serum creatinine levels above the 1st quartile ($p < 0.0001$).

Conclusions. Kt/R, R and serum creatinine are significant predictors of long-term survival in incident HD patients: R is related to the fluid status, whereas serum creatinine suggests that body composition is more important than body weight and/or body mass index. Further work is required to develop these concepts and to translate them into rigorous outcome-based adequacy targets suitable for clinical usage.

PO

PROPOSTA DI UN NUOVO TEST CON INFUSIONE DI GLUCOSIO E PRELIEVO A DUE OPERATORI (GIT2): UNA TECNICA AFFIDABILE PER LA MISURA DEL RICIRCOLO (R) DELL'ACCESSO VASCOLARE DURANTE EMOIALISI

Bosticardo G¹, Morellini V¹, Schillaci E¹, Battisti M¹, Norza M¹, De Toma P², Filiberti O³, Bajardi P¹

¹Sc Nefrologia e Dialisi Asl Bi, Biella; ²Laboratorio Analisi Asl Bi, Biella; ³Sc Nefrologia e Dialisi Osp. S. Andrea, Vercelli

Introduzione. Il monitoraggio del (R) nella routine emodialitica è molto importante sia per la verifica dell'adeguatezza del trattamento sia per la diagnosi precoce di accesso vascolare problematico.

Tra i vari metodi per valutare (R) il test al glucosio (GIT) è molto semplice nella pratica lavorativa; tuttavia l'affidabilità dei risultati non è sempre ottimale. In questo lavoro abbiamo confrontato *in vitro* ed *in vivo* i risultati del GIT con la nuova metodica GIT2, basata su una breve infusione continua di soluzione con glucosio e sul prelievo simultaneo a due operatori (GIT2).

Metodi. Il metodo GIT2 richiede quattro step:

- 1) prelievo basale (B) per glucosio dal port arterioso;
- 2) infusione di glucosio al 20% a 300ml/h per un minuto;
- 3) due prelievi simultanei per glucosio dal port arterioso (A) e venoso (V) dopo almeno 30" di infusione;
- 4) $R = 100 * [(A-B)/(V-B)]$.

Per confrontare GIT e GIT2 abbiamo inoltre eseguito dialisi *in vitro* su un contenitore con circa 50gr di urea in 40 lt di acqua, simulando volumetricamente con pompa peristaltica ricircolo pari a 0, 5, 10 e 20%. Inoltre i test *in vitro* sono stati eseguiti con iniezione di colorante blu di metilene, per valutare la differenza visiva del bolo singolo rispetto all'infusione continua e per misurare il tempo di passaggio del bolo a diversi flussi e (R).

Risultati. I risultati *in vitro* hanno dimostrato una quasi perfetta corrispondenza dei valori ottenuti dall'urea test con i valori di (R) impostati, mentre il GIT ha dimostrato una notevole dispersione dei risultati; il GIT2 ha mostrato valori vicini al target impostato (Tab. I).

(R)	urea	GIT	GIT2
0	0	0.07	0
5	5.3	8.5	3.42
10	10.7	2.78	11.7
20	20	5.5	23.8

L'infusione di colorante ha dimostrato con il bolo singolo una variabilità del tempo necessario per raggiungere il port di prelievo (tabella II), mentre con l'infusione continua si

(segue)

raggiunge una colorazione stabile già dopo 30 secondi:

(R)	Qb=500	Qb=250
5%	25sec	26sec
10%	15sec	17sec
20%	9sec	13sec

I risultati *in vivo* hanno dimostrato anch'essi una migliore corrispondenza dei risultati del test GIT2 rispetto al GIT per la misura di (R), probabilmente motivata sia dalla modalità di infusione continua del glucosio rispetto al singolo bolo, sia per la formula di calcolo, di tipo cinetico anziché di tipo statistico come previsto dal test GIT.

Conclusioni. I risultati *in vitro* ed *in vivo* sembrano confermare una migliore attendibilità del test GIT2 rispetto al GIT per la misura di (R), probabilmente motivata sia dalla modalità di infusione continua del glucosio rispetto al singolo bolo, sia per la formula di calcolo, di tipo cinetico anziché di tipo statistico come previsto dal test GIT.

Nella pratica di routine GIT2 appare affidabile e di semplice effettuazione, sebbene meno semplice di GIT: tuttavia la sua migliore precisione ci induce a ritenerlo preferibile per una valutazione sicura di (R).

Questi risultati indicano che il trattamento con HFR, oltre a migliorare lo OxSt come da noi precedentemente dimostrato, ha anche un impatto positivo sull'infiammazione dimostrato dall'aumento dell'espressione di HO-1, dalla riduzione dei livelli plasmatici di IL-1b e di LDL ossidate. La presenza nel liquido di dialisi di una minima concentrazione di acetato, noto attivatore di iNOS, potrebbe spiegare il mancato effetto sui livelli proteici di iNOS, che tuttavia rimanevano invariati durante il trattamento indicando così, indirettamente, un effetto di HFR che si sarebbe probabilmente evidenziato con un liquido di dialisi acetato-free. In conclusione, data la stretta relazione nei pazienti in ESRD tra infiammazione, OxSt e rischio cardiovascolare a medio-lungo termine, HFR potrebbe avere un impatto più efficace e benefico della bicarbonato dialisi standard sulla riduzione del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica.

CO

IMPATTO DEL TRATTAMENTO CON EMODIAFILTRAZIONE CON RIGENERAZIONE ON-LINE DELL'ULTRAFILTRATO SULL'INFIAMMAZIONE E STRESS OSSIDATIVO IN PAZIENTI IN DIALISI CRONICA. APPROCCIO BIOLOGICO MOLECOLARE

Calo' L¹, Naso A², Corradini R³, Sereni L⁴, Pagnin E⁵, D'Angelo A⁶

¹Clinica Medica 4 e Nefrologia 1, Università-Azienda Ospedaliera, Padova; ²Nefrologia 2, Azienda Ospedaliera, Padova; ³Nefrologia e Dialisi Ospedale Bolzano; ⁴Scientific Affairs Bellico, Mirandola; ⁵Clinica Medica 4, Università-Azienda Ospedaliera Padova; ⁶Nefrologia 1, Università-Azienda Ospedaliera Padova

Nei pazienti in insufficienza renale cronica ed uremia terminale (ESRD) in dialisi lo stress ossidativo (OxSt) e l'infiammazione sono fattori di rischio per eventi cardiovascolari e determinanti della malattia cardiovascolare che resta per questi pazienti la più comune causa dell'eccesso di morbilità e mortalità. Abbiamo recentemente dimostrato con un approccio biologico molecolare che l'emodiafiltrazione con rigenerazione on-line dell'ultrafiltrato (HFR) ha un ridotto impatto su OxSt riducendo l'espressione genica e proteica di proteine correlate (p22^{phox}, subunità della NADPH ossidasi essenziale per la formazione di superossido, e PAI-1, indotto da OxSt e aterotrombogenerico). Questo studio ha valutato in pazienti in dialisi cronica l'effetto di 1 anno di trattamento con HFR sull'espressione proteica linfomonocitaria di eme ossigenasi-1 (HO-1), (protettivo verso OxSt ed antiinfiammatorio) e di iNOS (subunità inducibile della sintasi di NO strettamente correlata all'attivazione dell'infiammazione). Sono stati anche valutati il livello plasmatico di IL-1 (citochina infiammatoria, noto disregolatore del sistema enzimatico antiossidante) e quello delle LDL ossidate.

10 pazienti (5 M e 5 F, età 19-60) in bicarbonato dialisi da almeno un anno con filtro polisulfone sono stati trattati per 1 anno con HFR (HFR 17-Bellico, Mirandola, Italy). I prelievi di sangue per le valutazioni biochimiche (ELISA) e molecolari (Western blot con anticorpi specifici) sono stati effettuati all'inizio del trattamento e a 3, 6, 9 e 12 mesi.

Il trattamento con HFR aumentava l'espressione proteica di HO-1 (ANOVA: p<0.001) che approssimava la significatività al 6 mese diventando significativa vs il basale al 9° e 12° mese di trattamento: 0.17±0.01 vs 0.27±0.01, p=0.0527 (6° mese); vs 0.48±0.04, p<0.01 (9° mese); vs 0.58±0.1, p<0.02 (12° mese) rispettivamente. L'espressione proteica di iNOS invece non si modificava mentre IL-1 si riduceva (ANOVA: p<0.001) significativamente sin dal 3° mese: 169.92±92.39 pg/ml vs 108.58±39.53, p<0.03 (3° mese); vs 38.6±8.69, p<0.001 (6° mese); vs 41.77±13.29, p<0.001 (9° mese); vs 39.03±10.01, p=0.004 (12° mese) rispettivamente. HFR inoltre riduceva significativamente le LDL ossidate: 475.4±110.75 (basale) ng/ml vs 393.06±101.96 (12° mese), p=0.038.

(segue)

CO

VANTAGGI DI UNA NUOVA MISCELA CON APPORTO AMINOACIDICO BILANCIATO SULLO STATO NUTRIZIONALE DEL PAZIENTE IN DIALISI

Caria S, Secci R, Bolasco P

S.C. Territoriale di Nefrologia Nefrologia e Dialisi

Introduzione. I pazienti (pz) in dialisi hanno difficoltà a rispettare un'adeguata terapia alimentare e la malnutrizione proteica rappresenta per loro un serio rischio di morbilità e mortalità. Questi pz, pertanto, possono avere necessità di supplementi nutrizionali, che, spesso, non contengono una quantità adeguata di aminoacidi essenziali.

Scopi. Testare l'effetto di una specifica miscela di aminoacidi, contenente una quota minima di grassi e carboidrati, in rapporto stechiometrico adatto a soddisfare i bisogni umani sullo stato nutrizionale dei pz in dialisi.

Pazienti e metodi. Si tratta di un breve studio prospettico randomizzato durato 3 mesi, condotto su 10 pz [A] (3m, 7f, età 72.6±19.8 anni, BMI 28,2 kg/m²), malnutriti (albumina <3.5 g/dl), clinicamente stabili, in emodialisi trisettimanale, trattati con la miscela di aminoacidi. Il gruppo controllo [B] era costituito da 10 pz (3m, 7f, età 79.2±7.07 anni, BMI 26.22), con le stesse caratteristiche di A, ma rispetto a questo non ha ricevuto alcun supporto nutrizionale (nessuna differenza significativa di BMI tra [A] e [B]). Abbiamo valutato parametri ematochimici, indice di massa corporea (BMI) e bioimpedenziometria a fine dialisi. La nuova miscela aminoacidica con rapporto stechiometrico bilanciato priva di fosfati e proteine era assunta per os in due somministrazioni giornaliere, forniva un contributo calorico di 88.25 Kcal ed era così composta: L-Leucina 3.75 g, L-Lisina 1.95 g, L-Isoleucina 1.875 g, L-Valina 1.875 g, L-Treonina 1.05 g, L-Cistina 0.45 g, L-Istidina 0.45 g, L-Fenilalanina 0.3 g, L-Metionina 0.15 g, L-Tirosina 0.09 g, L-Triptofano 0.06 g (Aminotrofic®).

Risultati. Nel gruppo A rispetto al B vi è stato: un miglioramento seppur non significativo dell'ePCR, equilibrated protein catabolic rate, (da 0.7 a 1g/kg/die [A], nessuna variazione nel [B] da 0.85 a 0.8: p=0.45), un significativo aumento dell'albumina (da 3.1±0.2 g/dl a 3.6±0.3: p=0.004 [A]; non nel [B] da 3.20±0.15 a 3.2±0.2: p=0.5) e delle proteine totali (da 5.9±0.4 g/dl a 6.7±0.8: p=0.019 [A]; non nel [B] da 5.8±0.49 a 6±0.53: p=0.26); l'emoglobina è migliorata (da 10.5±0.7 g/dl a 11.6±0.8: p=0.024 [A]; non nel [B] da 11±0.75 a 10.6±0.67: p=0.6) benché la dose di eritropoietina non si sia modificata (210±242 U/kg/settimana a 204±175: p=0.76[A]; 184.31±163.68 a 176±176.48: p=0.69 [B]); la posologia della terapia marziale è aumentata invece in modo significativo solo in [B] (p=0.02). L'efficacia dialitica, e/KTV, è risultata in entrambi i gruppi >1.2. Nel gruppo [A] rispetto al [B] i linfociti sono aumentati del 35.8% e le immunoglobuline hanno presentato una tendenza, seppur non significativa, ad aumentare; la fosforemia ha

(segue)

raggiunto valori target in [A]. Sono aumentati in [A] anche se in modo non significativo l'angolo di fase (da $4.47^{\circ} \pm 0.9$ a $5.25^{\circ} \pm 1.06$), che in [B] non si è discostato molto dal valore limite di 4.5° e la massa magra con una consensuale riduzione della massa grassa. Il BMI è rimasto stabile in entrambi i gruppi.

Conclusioni. Pur non essendoci studi clinici randomizzati in grado di dimostrare che il nuovo supplemento nutrizionale aminoacidico da noi utilizzato possa agire positivamente sulla morbilità e mortalità nei pz in dialisi, vi è comunque un miglioramento dello stato nutrizionale e della cenestesi generale, senza produrre un aumento dell'introito di fosfati.

NA

EFFECTIVE REMOVAL OF BETA 2 MICROGLOBULIN ($\beta 2M$) IN REGULAR HEMODIALYSIS (HD) AND HEMODIAFILTRATION ON-LINE (HDF) THERAPY BY DIACAP® HIFLO DIALYZERS

Esposito P¹, Fasoli G¹, Malaguti M², Ervo R³, Cagnoli L⁴, Dal Canton A¹

¹Nefrologia Dialisi e Trapianto, Università di Pavia e Policlinico San Matteo, Pavia; ²Ospedale San Paolo, Civitavecchia (Roma); ³Ospedale di Distretto, Ventimiglia (Imperia); ⁴Ospedale degli Infermi, Rimini

Introduction and Aims. Removal of uremic toxins by convective flow, e.g. by hemodiafiltration or High-Flux Dialysis has been demonstrated in recent clinical studies to improve outcome of dialysis patients (Locatelli F et al. (2009), JASN Mar; 20(3): 645-54). We tested the effects of Diacap® Hi Flo 18 and 23 dialyzers, which are designed to improve convective flow in patients on regular HD or HDF with regard to $\beta 2M$.

Methods. In this interim analysis of a four-month observational period prospective open label trial, $\beta 2M$ serum concentration data of 30 patients, 16 on HDF on-line and 14 on HD, both Low Flux and High Flux, from different Italian dialysis centers were analyzed.

Mean age of patients was 63.3 ± 13.5 years.

Mean dry weight for HD patients was 79.5 kg, for HDF patients 72.6 kg.

Mean Dialysis duration was 3.91 h in HD and 3.86 h in HDF, which did not significantly change throughout the observational period.

Results. Small solute clearances at baseline (base) as determined by $spKt/V$ amounted to: $spKt/V_{HDF_{base}} 1.42 \pm 0.32$; $HDF_{Hi Flo} 1.40 \pm 0.24$; $spKt/V_{HD_{base}} 1.25 \pm 0.17$ and $HD_{Hi Flo} 1.34 \pm 0.21$

Analysis of $\beta 2M$ showed a reduction in $\beta 2M$ predialysis values over time in 12 HDF patients on HiFlo 23 ($\beta 2M_{HDF_{base}} 31.5 \pm 2.8$ mg/l; $\beta 2M_{HDF_{Hi Flo}} 25.5 \pm 6.7$ mg/l) by 19.1% as well as in 12 HD patients on HiFlo 18 ($\beta 2M_{HD_{base}} 25.9 \pm 7.7$ mg/l; $\beta 2M_{HD_{Hi Flo}} 20.8 \pm 5.0$ mg/l) by 19.6%.

Removal rate of $\beta 2M$ was 56% for patients on HD and 72% for HDF-Patients.

Mean albumin serum level in patients set from Low Flux to Diacap Hi Flux 18 improved by 7% (i.e. $Alb_{Low Flux} 43.9 \pm 1.9$ g/l; $Alb_{Hi Flux} 46.9 \pm 3.5$ g/l).

Conclusion. Diacap® HiFlo dialyzers demonstrated to reduce $\beta 2M$ serum concentrations compared to baseline significantly at a high rate of $\beta 2M$ reduction per dialysis both for HDF and HD. The small, but consistent increase in serum albumin levels may indicate beneficial effects of increased uremic toxin removal.

NA

DISPOSITIVO DI SICUREZZA PER AGO-FISTOLA

Cencioni L¹, Giordano A¹, Salvo DP¹, Fumi E²

¹U.O. di Nefrologia e Dialisi, P.O. Orvieto; ²Electronic Engineering, Orvieto

Durante l'emodialisi, la fuoriuscita improvvisa dell'ago-fistola dal versante venoso, quindi con il sangue in ingresso nell'organismo, costituisce un problema fino ad oggi irrisolto. Il rischio per il paziente è elevato in quanto la perdita di sangue potrebbe essere abbondante e verificarsi in tempi brevi. Inoltre potrebbe causare anche l'involontaria contaminazione di altri soggetti nelle vicinanze in quanto la pompa spingerebbe il sangue in uscita dall'ago in tutte le direzioni e ad alte velocità. Per arrestare l'emorragia il medico, l'infermiere o lo stesso soggetto devono bloccare la pompa sangue. Esistono alcuni dispositivi in commercio e 2 brevetti (Gambro e Fresenius) in grado di valutare la suddetta problematica ma sono tutti poco precisi. (1-2-3-4). Ad Orvieto stiamo realizzando un sistema multi-sensoriale che auspichiamo possa rendere sicura la procedura dialitica extracorporea anche per quei soggetti affetti da demenza o da schizofrenia. Inoltre potrebbero giovare gli operatori che assistono i soggetti anti HIV positivi. Il sistema agisce direttamente sulla pompa sangue bloccandola ed attivando contemporaneamente l'allarme sonoro. I sensori, di posizione e di umidità, sono solidali con l'ago e trasmettono i loro segnali ad un elaboratore che poi li invia al rene artificiale. L'elaboratore è costituito da un apparecchio dalle dimensioni ridotte, all'incirca una scatola di fiammiferi, che si collega via filo ai sensori e via radio al rene artificiale. Il suo ingombro è modesto perché può essere appoggiato sul letto di dialisi e non interferisce con le apparecchiature elettroniche presenti, né viene da esse influenzato.

US patent 6090048. Method and arrangement for detecting the condition of a blood vessel access. Hertz T, Joensson S, Sternby J, inventors. Gambro AB, assignee.

US patent 6077443. Method and device for monitoring a vascular access during a dialysis treatment. Goldau R, inventors. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, assignee.

The website for the DRI sleeper is <http://www.dri-sleeper.com/>

Evidence review, CEP08050 march 2009, Redsense blood loss detection device.

PO

MID-DILUTION ITALIAN CLINICAL SURVEY (MICS): RISULTATI PRELIMINARI

Ferramosca E¹, Mancini E¹, Corazza L², Varasani M², Santoro A¹,

¹Uoc Nefrologia, Dialisi e Ipertensione; Policlinico S. Orsola-Malpighi; Bologna; ²Bellco, Mirandola (Mo); ³Investigators

Introduzione e Scopo. La Mid-dilution-HDF (MD) è una nuova metodica di emodiafiltrazione che consente la coesistenza simultanea in un unico filtro di pre- e post-diluzione (Fig.1). Sono già riportate altre esperienze sulle performance depurative e gli aspetti tecnici di tale metodica, ma si trattava di esperienze monocentriche e/o su un piccolo numero di pazienti.

Il presente studio è la prima esperienza multicentrica, avente lo scopo di valutare le performance di MD per quanto riguarda depurazione, infiammazione e stabilità emodinamica su una popolazione numerosa.

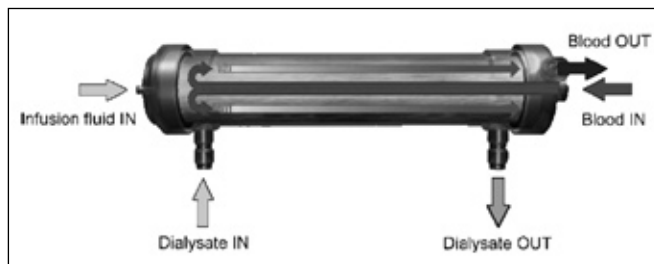


Fig. 1. Schema del filtro OLPUR MD

Metodi. Trenta centri dialisi in tutta Italia hanno partecipato allo studio. Sono stati arruolati 95 pazienti, monitorati per 13 mesi (1° mese HD + 12 mesi in MD). Ad ogni seduta dialitica sono stati registrati i seguenti parametri: pressione arteriosa, sintomi intradialitici, peso secco, calo ponderale e terapia anticoagulante. Sono stati inoltre eseguiti esami di laboratorio (ematologia, biochimica, marker nutrizionali) ad inizio studio, a cadenza mensile nei primi tre mesi di studio, e successivamente a cadenza trimestrale fino al termine dello studio.

Per l'analisi statistica off-line è stato usato l'ANOVA test.

Risultati. I risultati di seguito presentati si riferiscono ai primi 61 pazienti che hanno completato lo studio e sono espressi come media \pm DS.

(segue)

Il flusso medio di reinfusione (Qinf) in MD era di 162±26 ml/min.

La Tabella 1 mostra il confronto tra il mese di wash-out in HD (HD) e il mese 12 in MID, visto che nessuna influenza del fattore tempo è stata trovata lungo l'anno di MD. Di seguito sono riassunti i parametri di dialisi, i dati biochimici (ottenuti da prelievo ematico pre-dialisi) ed i parametri inerenti l'efficienza depurativa.

	HD baseline	MID-HDF (mese 12)	ANOVA
1-Parametri dialitici			
QB, ml/min	300±18	309±22	ns
Eparina standard (n=48), UI	4425±1567	4678±1900	=0.01
Ebpn (n=13), UI	3967±1209	4425±1446	ns
Durata dialisi, min	241±17	241±16	ns
2-Dati biochimici			
urea, mg/dl	152±51	139±44	<0.05
Creatinina, mg/dl	10.1±2.5	10.0±2.7	ns
eKt/V	1.24±0.22	1.30±0.20	<0.05
PCRn	1.06±0.3	1.0±0.3	ns
Albumina, g/dl	3.8±0.4	3.6±0.5	<0.05
Leptina, ng/ml	34±80	27±59	<0.05
β2-m, mg/l	28.6±10.1	20.7±6.7	<0.05
PCR, mg/dl	0.50±0.6	0.81±.4	ns
3-Efficienza dialitica			
urea RR%	69±6	71±6	<0.05
creatinina RR%	61±6	65±6	<0.05
fosforo RR%	47±11	54±13	<0.05
4-parametri clinici			
Calo peso totale, kg	2.9±1.1	3.0±1.2	ns
Peso secco, kg	69.6±16.0	69.1±16.0	ns
MAP, mmHg	96±13	91±13	<0.05
numero di ipotensioni/mese	4±4	2±3	<0.05

Conclusioni. Questi dati preliminari mostrano che MD, oltre a migliorare la rimozione dei soluti a basso peso molecolare (ad es.: urea, creatinina), è in grado di aumentare in maniera rilevante la rimozione dei soluti a medio peso molecolare (ad es.: β2-microglobulina e leptina). Assieme a questi buoni risultati in termini di superiore efficienza depurativa, MD si è dimostrata in grado di migliorare la stabilità cardiovascolare intradialitica. Sono però necessarie ulteriori ed approfondite analisi sui marker nutrizionali, ad oggi in corso, al fine di caratterizzare completamente i risultati del nostro studio.

NA

EMODIALISI CON FILTRI IN POLISOLFONE VITAMINA E-BONDED: EFFETTI SULL'OMOCISTEINA E SUI COMUNI MARKER INFIAMMATORI

Floccari F, Di Lullo L, Iannacci GR, Polito P

Uoc Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli

I pazienti in dialisi sono caratterizzati da un elevato rischio cardiovascolare, legato ad una condizione di aterogenesi accelerata. Lo stato infiammatorio cronico e l'elevato stress ossidativo caratteristici dell'uremia giocano un ruolo cardine nella genesi di tale condizione, per la quale l'iperomocisteinemia rappresenta un fattore di rischio indipendente.

La vitamina E possiede un'elevata azione antiossidante, legata ad un effetto scavenger nei confronti dei radicali liberi ed alla capacità di ridurre i livelli circolanti di omocisteina.

Obiettivo dello studio è stato verificare l'effetto dello switch al trattamento emodialitico con filtri in polisolfone *vitamin-e bonded* (Vitabran, Asahi, Japan) in pazienti uremici in dialisi già in trattamento con filtri in polisolfone, sui livelli dei comuni marker infiammatori ed i livelli di omocisteina sierica.

4 pazienti (maschi, età media 50.2±14.3 anni, anzianità dialitica media 13.8±4 mesi), in trattamento mediante filtri in polisolfone e bicarbonato dialisi mediante FAV distale normofunzionante sono stati sottoposti a due settimane di trattamento dialitico mediante filtri in polisolfone *vitamin e-bonded* per poi tornare al polisolfone. Tutti i pazienti subivano supplementazione endovenosa con folati (15 mg/tre sedute a settimana), iniziata da un periodo minimo di due mesi ad un massimo di un anno e proseguita comunque in tutti i pazienti per l'intera durata dello studio.

I pazienti sono stati sottoposti a controlli ematochimici per i comuni marker dell'infiammazione (dosaggio dei livelli di omocisteina sierica, PCR, VES fibrinogeno, elettroforesi delle proteine sieriche, B2 microglobulina ed esame emocromocitometrico). I prelievi avevano luogo da una vena periferica a 24h dall'ultima seduta emodialitica. Il dato basale coincideva quindi con la prima seduta con filtri *vitamin e-bonded* (T0). Un secondo prelievo avveniva a due settimane di dialisi *vitamin e-bonded* (T1), ossia alla prima seduta di ritorno al polisolfone standard. Un ultimo prelievo precedeva la settima seduta con polisolfone standard, quindi a due settimane dal ritorno al polisolfone convenzionale (T2).

A T0 i pazienti mostravano livelli elevati di omocisteina e β2-microglobulina, mentre proteina c reattiva, frazioni α1 e α2 delle proteine sieriche e fibrinogeno risultavano nella norma. A T1 si assisteva ad una netta riduzione dei livelli circolanti di omocisteina, a fronte di una sostanziale stabilità dei valori dei restanti marker misurati. I livelli di emoglobina non mostravano variazioni significative tra T1 e T0. A T2 i livelli circolanti di omocisteina ritornavano a valori non significativamente differenti da quelli basali, stante la sostanziale stabilità dei restanti marker misurati.

In conclusione questo studio dimostra che l'utilizzo di filtri in polisolfone *vitamin e-bonded*, per un periodo di due sole settimane di trattamento, comporta una significativa riduzione dei livelli circolanti di omocisteina. Non è stato invece evidenziato alcun effetto di tale trattamento sui comuni marker infiammatori.

POD

EFFECT OF A HEMODIALYSIS (HD) SESSION ON LONG PENTRAXIN-3 (PTX3)

Finazzi S¹, Oldani S¹, Fedeli C¹, Graziani G¹, Montanelli A², Bottazzi B³, Badalamenti S¹

¹Nephrology Unit Irccs Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano; ²Laboratory Analysis, Irccs Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano; ³Scientific Direction, Irccs Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano

Introduction. Patients on renal replace therapy (RRT) display a picture of chronic inflammation. PTX3 and C-reactive protein (CRP) are proteins of the pentraxin super-family, which are cytokine-inducible acute phase proteins implicated in the innate immunity. PTX3 is produced by a variety of tissue cells, whereas only the liver produces CRP. While an elevation of CRP during a HD session is well described, there are no data on PTX3 behavior and on its relationship with CRP.

Aim. To evaluate changes in PTX3 during a dialysis session and their relationship with CRP plasma levels.

Methods. PTX3 and CRP were assessed in HD patients, from the arterial needle, after the long dialysis-free interval before the beginning of HD (**time-0**), at the end of the treatment (**time-1**) and before undergoing the following HD (**time-2**). PTX-3 plasma levels were quantified by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). CRP plasma levels were quantified by turbidimetry immunoassay.

Results. We enrolled 31 patients (14 males and 17 females) with a median age of 69±11.14 years and a median time RRT of 66±85 months. At **time 0** PTX3 plasma levels were elevated in all patients in comparison with standard normal levels (<2 ng/ml). At **time-1** PTX3 plasma levels were significantly increased compared with the baseline and at **time 2** decreased to the level before the HD session. At **time 0** CRP plasma levels were below detection levels in two third of patients compared with standard normal levels (0.1-1 mg/dl) and slightly increased in other patients. At **time-1** CRP plasma levels significantly increased compared with the baseline but there were no differences before undergoing the following HD between **time 1** and **time 2**.

	Time-0	p time 0	Time-1	p time 1	Time-2	p time 2
	vs time 1		vs time 2		vs time 0	
PTX3 ng/ml	7.10±4.2	p<0.001	12.19±6.8	p<0.001	5.98±3.83	p=0.144
CRP mg/dl	0.7±0.6	p=0.003	0.84±0.80	p=0.740	0.91±0.94	p=0.269

A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Conclusions. PTX3 production during HD indicates that the HD procedure itself contributes to elevate PTX3 levels in HD patients. The decrease of PTX3 after the index session compared with stable CRP plasma levels can indicate that the direct contact of blood cells with dialysis membrane can play an important role in determining PTX3 activation. Further studies are needed to confirm these pilot results in HD patients and to verify if PTX3 could be considered as a tool to detect bioincompatibility.

NA

USO PARSIMONIOSO ED ETICO DELL'ACQUA DI RETE NELL'IMPIANTO DI OSMOSI INVERSA PER DIALISI EXTRACORPOREA

Gabbiellini C¹, Lelli D², Belluardo M¹, Conti P¹

¹U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Azienda Usl 9 Di Grosseto; ²U.O.C. Tecnologie Sanitarie, Azienda Usl 9 di Grosseto, Grosseto

Il trattamento dell'acqua in osmosi inversa prevede, nel funzionamento normale, la necessità di dover scartare una parte dell'acqua che giunge all'osmosi stessa. Nel nostro Centro Dialisi l'impianto per la preparazione dell'acqua per dialisi extracorporea è un impianto di biosmosi che, durante il suo funzionamento, con un ingresso di 2800 litri/ora, produce 2000 litri/ora di acqua trattata, che raggiungono il circuito dell'impianto di distribuzione, ma con la necessità di scaricare 800 litri/ora di acqua.

Ritenendo questo "scarto" esageratamente elevato, soprattutto alla luce della stringente necessità di non disperdere acqua, abbiamo ritenuto importante cercare di riutilizzarla. A questo scopo abbiamo aggiunto nell'impianto, sullo scarico della biosmosi, un nuovo piccolo apparecchio di osmosi inversa che, dagli 800 litri in arrivo, permette la produzione di 480 litri/ora di acqua osmotizzata. Quest'acqua osmotizzata è stata nuovamente incanalata all'inizio del circuito generale di preparazione dell'acqua per emodialisi, ricevendo quindi nuovamente tutto il ciclo di preparazione dell'acqua, e diventando così parte attiva e rilevante (17%) dei 2800 litri/ora in ingresso alla biosmosi. Questa variante permette quindi anche di migliorare la qualità dell'acqua di rete che deve essere trattata, migliorando l'addolcimento e riducendo il consumo delle membrane della biosmosi. Pertanto, a fronte del costo sostenuto per aggiungere il piccolo apparecchio di osmosi inversa, ci attendiamo un risparmio nei costi di gestione generali dell'impianto.

Questa variante, inoltre, permetterà di non gettare una quantità stimabile in almeno 1800 metri cubi di acqua all'anno. Questo, alla luce della minore disponibilità mondiale di acqua, ci appare già come un "risparmio etico" di elevato significato.

POD

ECOCARDIOGRAMMA DA STRESS CON DIPIRIDAMOLO PER LA DIAGNOSI DI CORONAROPATIA IN PAZIENTI EMODIALIZZATI

Genovesi S¹, Rivera R², Mircoli L³, Bonforte G⁴, Torri V⁵, Monteforte M⁵, Stella A¹
¹Clinica Nefrologica, Ospedale S. Gerardo e Università Milano-Bicocca, Monza; ²Clinica Nefrologica, Ospedale S. Gerardo, Monza; ³Divisione di Cardiologia, Ospedale di Como; ⁴Divisione di Nefrologia, Ospedale di Como; ⁵Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Razionale. Anche se le linee guida suggeriscono di eseguire uno screening per coronaropatia nei pazienti in emodialisi (ED), dati relativi all'utilità in termini di diagnosi e prognosi di questo approccio non sono noti. A tale scopo in questo studio è stata valutata l'efficacia dell'ecocardiogramma da stress con dipiridamolo (ESD) come fattore prognostico di mortalità cardiovascolare in una popolazione di pazienti in ED, non cardiopatici noti.

Metodi. Sono stati inclusi pazienti in trattamento emodialitico cronico nel periodo febbraio 2001-ottobre 2002. I criteri di inclusione sono stati: trattamento emodialitico da almeno 6 mesi; età superiore a 18 anni; assenza di malattia coronarica nota, diabete mellito, patologie polmonari e oncologiche. In tutti i pazienti è stato eseguito un dosaggio dei valori plasmatici di fosforo, calcio, emoglobina, colesterolo e PCR ed è stato eseguito un ESD (0.84 mg/kg + atropina). L'associazione tra l'esito dell'ESD e i fattori basali dei pazienti è stata valutata attraverso modelli di regressione logistica univariata e multivariata. L'associazione tra l'esito dell'ESD, morte per ogni causa e morte cardiovascolare è stata valutata attraverso modelli di Cox e le curve di Kaplan Meier.

Risultati. Sono stati studiati 51 soggetti di cui 21 femmine (41%), età mediana 67 (33-85) anni, età dialitica mediana 38 (9-271) mesi. 7 pazienti (14%) hanno mostrato una risposta positiva al ESD (ESD+). L'unica variabile significativamente e indipendentemente associata alla positività al test è l'Indice di Massa Corporea (p=0.018): 25.1±3.4 vs 21.7±1.9 kg/m² rispettivamente nei soggetti negativi (ESD-) e positivi (ESD+). 5 (71%) pazienti ESD+, dopo conferma tramite coronarografia della presenza di coronaropatia significativa, sono andati incontro a rivascolarizzazione tramite bypass aorto-coronarico o angioplastica percutanea, mentre 2 (29%) non hanno acconsentito a sottoporsi ad angiografia coronarica. Al termine del follow-up i decessi sono stati 16 (31%): 4 nel gruppo ESD+ e 12 in quello ESD-. L'analisi multivariata ha evidenziato che all'aumentare dell'età anagrafica (HR=1.07; IC=1.01-1.12; p=0.02) e dei livelli di fosforemia (HR=10.41; IC=2.30-47.17; p<0.01) aumenta il rischio di morte per ogni causa. I pazienti di sesso maschile (HR=22.7; IC=1.45-354.4; p=0.03) e quelli ESD+ (HR=5.82; IC=1.04-32.65; p=0.04) presentano un rischio maggiore di andare incontro a morte per eventi cardiovascolari. Il rischio di morte cardiovascolare aumenta anche all'aumentare dell'età ana-

(segue)

NA

DOSE INCREMENTALE IN EMODIALISI: RISULTATI DELL'EMODIALISI BISETTIMANALE IN PAZIENTI SELEZIONATI

Guastoni C¹, Cornacchiarri M², Pisano G², Stasi A², Baroli A², Bertoncini L²
¹U.O. Nefrologia, Azienda Ospedaliera di Legnano, Legnano; ²Struttura Semplice Dialisi Magenta, Ao Ospedale Civile di Legnano, Magenta

In dialisi peritoneale può essere applicata una "dose incrementale" iniziando con un numero di scambi ridotto ed aumentando successivamente quando il filtrato renale residuo (GFR) diminuisce. Con lo stesso criterio nel nostro centro nei pazienti incidenti in emodialisi (HD) viene prescritto un ritmo dialitico bi-settimanale (3WHD) (4 ore per seduta in entrambi i trattamenti) in relazione all'entità del GFR ed alla presenza/assenza di segni di sovraccarico. I pazienti rimangono in 2WHD fino a che non si renda necessario passare a 3WHD per inadeguatezza dei parametri biochimici o per l'insorgenza di problemi clinici. Per valutare la fattibilità e l'efficacia della 2WHD abbiamo osservato retrospettivamente tutti i 50 pazienti incidenti in HD dal gennaio 2004 al settembre 2007 (24 in 2WHD, 26 in 3WHD; età media 65.4 ± 15.5 anni; peso medio Kg. 70.7 ± 14.6 in 2WHD e 70.7 ± 20.4 in 3WHD; diabete: 20% in 2WHD, 23% in 3WHD) in un follow-up (F.U.) di 18 mesi. Segni di scompenso cardiaco e/o edemi periferici erano presenti nel 30% dei pazienti incidenti in 3WHD, mentre erano assenti nei pazienti in 2WHD. Il filtrato renale residuo (GFR) (misurato con la formula MDRD) era 8.5 ± 3.5 ml/min in 2WHD e 5.3 ± 4.3 ml/min in 3WHD (p=0.01). La diuresi residua/24 ore (D) era significativamente maggiore nei pazienti incidenti in 2WHD (1808 ± 698 ml) rispetto a quelli in 3WHD (1235 ± 800 ml) (p=0.01). I valori di urea KT/V, emoglobina (Hb), calcemia (Ca), paratormone (PTH) all'inizio del trattamento non erano significativamente diversi in 2WHD e 3WHD, mentre creatinina (Scr) e fosforo (P) erano più elevati in 3WHD (p=0.008 e p=0.002 rispettivamente) (Tab. 1).

Tab 1

	Urea KT/V	sCr (mg/dl)	Hb (g/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	PTH (pg/ml)
2WHD	1.3 ± 0.2	6.6 ± 1.3	10.8 ± 1.1	9.9 ± 0.6	4.4 ± 1.3	258 ± 227
3WHD	1.5 ± 0.2	8.16 ± 2.6	10.3 ± 1.0	8.9 ± 0.7	6.1 ± 1.9	252 ± 254

Risultati. In 3WHD sia il GFR che la D diminuivano significativamente (p=0.001) durante il F.U., mentre rimanevano costanti in 2WHD (Tab. 2).

Tab. 2

	2WHD (12 mesi)	3WHD (12 mesi)	2WHD (18 mesi)	3WHD (18 mesi)
GFR (ml/min)	8.3 ± 6.6	1.7 ± 2.2	8.6 ± 8.4	0.7 ± 2.2
D (ml)	1490 ± 590	509 ± 780	1683 ± 413	336 ± 667

Durante il F.U. i valori di urea KT/V, Hb e Ca rimanevano invariati sia in 2WHD che in 3WHD, mentre il P diminuiva significativamente in entrambi i trattamenti. Dopo 12 mesi il PTH era maggiore in 2WHD (380 ± 277 vs 214 ± 145) (p=0.02), mentre dopo 18 mesi non vi erano differenze significative. La durata media del trattamento 2WHD è stata di 15.5 ± 3 mesi. 14 pazienti in 2WHD (58%) erano in 2WHD dopo 18 mesi dall'inizio del trattamento. Nel corso del F.U. 5 pazienti sono passati da 2WHD a 3WHD per la presenza di sintomi da sovraccarico o inadeguatezza dei parametri biochimici; un paziente è stato trapiantato; 4 pazienti sono deceduti.

La mortalità generale a 18 mesi (16.6% in 2WHD, 15.3% in 3WHD) non è stata differente nei due trattamenti. **Conclusioni.** La 2WHD può essere scelta come trattamento sostitutivo iniziale in pazienti selezionati. In questi pazienti, tenendo in attenta considerazione i fattori critici che comportano il passaggio al ritmo trisettimanale, questa dose dialitica può essere mantenuta per diversi mesi con un adeguato controllo dei parametri clinici e biochimici.

grafica (HR=1.24; IC=1.03-1.50; p=0.02) e di quella dialitica (HR=1.13; IC=1.01-1.26; p=0.04).

Conclusioni. L'ecocardiogramma da stress con dipiridamolo ha evidenziato la presenza di coronaropatia nel 10% di un gruppo di pazienti in emodialisi senza segni e/o sintomi di cardiopatia. Età ed elevati livelli di fosforemia sono associati a una ridotta sopravvivenza. Predittori indipendenti di mortalità cardiovascolare sono il sesso maschile, l'età anagrafica e dialitica e la positività all'ecocardiogramma con dipiridamolo. La precoce diagnosi di malattia coronarica sembra non migliorare la prognosi di questi pazienti. Ulteriori studi sono necessari per decidere riguardo l'utilità di un ampio uso dell'ecocardiogramma da stress con dipiridamolo come test di screening per coronaropatia nei pazienti emodializzati.

CO

RISCHIO EMORRAGICO NELL'UTILIZZO DI EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE NEL PAZIENTE NEFROPATICO

Lai S, Morabito S, Gigante A, Barbano B, Mariotti A, Di Donato D, Cianci R, Dai Nefro-Urologia, Sapienza, Università di Roma, Roma

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nei pazienti uremici. Questi pazienti hanno una elevata probabilità di sviluppare patologia trombotica a livello cardiaco, cerebrale o periferico e quindi di essere sottoposti a terapia anticoagulante. Alcuni trial clinici hanno dimostrato maggiore efficacia e sicurezza dell'eparina a basso peso molecolare (LMWH) rispetto all'utilizzo dell'eparina non frazionata (UFH). LMWH presenta una eliminazione esclusivamente renale e quindi l'accumulo in pazienti con ClCr<30 ml/min sarà molto maggiore rispetto all'UFH, che ha anche eliminazione epatica oltre che renale.

Scopo. Valutare e determinare il rischio emorragico dell'LMWH come anticoagulante del circuito extracorporeo nei pazienti in trattamento emodialitico cronico trisettimanale (HD) e in pazienti con IRA o IRC (ClCr<30 ml/min) affetti da eventi trombotici acuti.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 21 pazienti, in assenza di alterazioni della coagulazione, divisi in due gruppi. Il gruppo A, formato da 13 pazienti (età media 55 anni) in trattamento emodialitico cronico trisettimanale, sottoposti a somministrazione di LMWH (enoxaparina 60 UI/Kg) come anticoagulante del circuito extracorporeo di emodialisi. Il gruppo B, formato da 8 pazienti (età media 50 anni), con IRA o IRC (ClCr<30 ml/min) in trattamento con LMWH a 60 UI/Kg/die per eventi trombotici acuti. In tutti i pazienti è stato dosato il fattore anti-Xa con il sistema cromogenico-HEMONOX; nel gruppo A con una misurazione durante la seduta infrasettimanale, prima della somministrazione del farmaco e dopo 2 e 4h; nel gruppo B dopo 4 giorni dalla prima somministrazione, random nelle 24h.

Risultati. Nel gruppo A non sono stati riportati episodi di sanguinamento maggiore o minore, durante tutte le sessioni emodialitiche. I dosaggi del fattore anti-Xa hanno mostrato un picco a 2h dalla somministrazione, una parziale anticoagulazione a 4h ed un ritorno al range di normalità (<100 sec) prima della successiva seduta emodialitica (a 48h dalla precedente somministrazione di LMWH). Nel gruppo B sono stati evidenziati due episodi di sanguinamento maggiore, due episodi di sanguinamento minore, un aumento del tempo di arresto della perdita ematica dagli accessi vascolari e due episodi di perdita ematica dal catetere femorale. I risultati del dosaggio di fattore anti-Xa hanno mostrato un livello persistentemente superiore al range terapeutico (100-200 sec) con una notevole variabilità di risposta fra i vari pazienti (in due pazienti il fattore anti-Xa è risultato non dosabile >900sec), aumentando il rischio emorragico in modo significativo.

Conclusioni. Sembra ragionevole suggerire l'utilizzo indifferente di UFH o di LMWH come anticoagulante del circuito extracorporeo nei pazienti in HD. Persistendo però un'attività anticoagulante alla fine della seduta emodialitica, si consiglia di posticipare di almeno 12h eventuali interventi o procedure invasive oppure effettuare il trattamento senza eparina. Nei pazienti con IRA o IRC affetti da eventi trombotici acuti è preferibile non utilizzare LMWH, oppure utilizzare dosaggi ridotti e comunque in monosomministrazione, per il maggiore emorragico e il maggior rischio emorragico.

PO

L'H₂S, UN NUOVO VASODILATATORE ENDOGENO, NEI PAZIENTI IN EMODIALISILanza D¹, Perna A¹, Luciano MG¹, Sepe V¹, Pulzella P¹, Violetti E¹, Lombardi C¹, Capasso R², Raiola I¹, Ingresso D², De Santo NG³¹Prima Divisione di Nefrologia, Centro Interdipartimentale di Ricerca Clinica, Seconda Università di Napoli, Napoli; ²Dipartimento di Biochimica e Biofisica "F. Cedrangolo", Seconda Università di Napoli, Napoli

Il solfuro di idrogeno (H₂S) è stato considerato in passato solo un gas tossico dall'odore di uova marce. Recentemente, però, l'H₂S si è aggiunto alla superfamiglia dei gaso-trasmettitori. Dopo l'ossido nitrico e il monossido di carbonio, l'H₂S è considerato il terzo gas endogeno con proprietà cardiovascolari. L'H₂S infatti agisce sul sistema cardiovascolare come vaso-dilatatore, ed il suo deficit è implicato nella patogenesi di ipertensione arteriosa, aterosclerosi e disfunzione sessuale.

Tre enzimi sono in grado di catalizzare la formazione di H₂S: la cistationina beta sintasi (CBS), che utilizza l'omocisteina (Hcy) e la cisteina (Cys), la cistationina gamma liasi (CSE), e la 3-mercaptopyruvato sulfurtransferasi (MST). La CBS è maggiormente espressa a livello cerebrale, mentre la CSE regola la produzione endogena di H₂S nel sistema cardiovascolare. MST è espressa in vari tessuti e nel sangue, ma gioca un ruolo più limitato.

L'Insufficienza Renale Cronica (IRC), soprattutto in fase emodialitica, è caratterizzata da un'alta prevalenza di iperomocisteinemia (HHcy), ipertensione ed alta mortalità cardiovascolare, oltre che a disfunzione sessuale. È possibile che nell'IRC e nell'uremia le concentrazioni plasmatiche dell'H₂S possano essere alterate.

È stato selezionato un gruppo di controllo, costituito da soggetti sani, ed un gruppo di pazienti uremici cronici in terapia emodialitica. Sono stati esclusi pazienti affetti da diabete, lupus eritematoso, tumori e trapiantati. Nei controlli e nei pazienti abbiamo misurato i livelli plasmatici di H₂S, di Hcy, di Cys e di vitamina B₆ (cofattore della CBS e della CSE); i livelli di sulfemoglobina (SulfHb) negli eritrociti (un marker di esposizione cronica all' H₂S); i livelli di espressione dei tre enzimi coinvolti nella biosintesi dell'H₂S; ed è stata inoltre valutata la presenza del polimorfismo C677T del gene per la metilene-tetraidrofolato reductasi (MTHFR), perchè la presenza dell'allele "T" potrebbe indurre alterazioni dei livelli di H₂S.

I livelli plasmatici di H₂S sono risultati essere significativamente più bassi nei pazienti, così come la SulfHb, mentre quelli di Hcy e Cys sono più alti; la vitamina B₆ non è alterata; inoltre, l'espressione della CBS è risultata essere completamente assente nelle cellule nucleate di pazienti e controlli; quella della CSE è invece significativamente più bassa, mentre l'espressione della MST è più alta nei pazienti rispetto ai controlli. Una correlazione negativa significativa tra Cys e H₂S è a favore della presenza di un blocco a livello della CSE. Inoltre, non vi è differenza tra i livelli di H₂S e i vari genotipi.

In conclusione, l'H₂S è ridotta nell'uremia attraverso la deregolazione trascrizionale di geni codificanti per enzimi che producono l'H₂S. Ciò potrebbe avere rilevanti implicazioni nella patogenesi di sintomi tipici dell'uremia, come ipertensione e aterosclerosi.

L'assetto delle cellule T-reg nei pazienti uremici in trattamento dialitico non è mai stato valutato. I dati preliminari di questo studio indicano che le cellule ad attività regolatoria CD4+CD25+high e Foxp3+ sono significativamente aumentate nei pazienti HD, e tale induzione delle cellule che promuovono la tolleranza è cronica, infatti, le cellule Treg sono aumentate anche prima del trattamento. Questi risultati suggeriscono che la terapia dialitica indurrebbe le cellule responsabili della tolleranza periferica e tale alterazione rappresenterebbe un ulteriore meccanismo di immunosoppressione e conseguentemente di infezioni nei pazienti uremici in trattamento emodialitico standard.

POD

IL TRATTAMENTO DIALITICO INDUCE LA TOLLERANZA PERIFERICALibetta C¹, Margiotta E¹, Sepe V¹, Esposito P¹, Portalupi V¹, Canevari M¹, Kengne Fotso E¹, Meloni F², Dal Canton A¹¹Nefrologia, Dialisi e Trapianto Fondazione I.R.C.C.S Policlinico San Matteo ed Università di Pavia; ²Unità di Malattie dell'Apparato Respiratorio fondazione I.R.C.C.S Policlinico San Matteo ed Università di Pavia

L'aumentata suscettibilità ad eventi infettivi è un'importante causa di morbilità e mortalità nel paziente uremico. Ciò è dovuto alla depressione del sistema immunitario presente in questi pazienti; numerose sono le cause ipotizzate per spiegare tale alterazione: attivazione linfocitaria cronica, alterazione del bilancio T-helper (Th1/Th2) etc. Un meccanismo responsabile di aumentare la predisposizione alle infezioni è sicuramente la tolleranza immunologica, controllata da meccanismi di regolazione molto complessi, che si dividono in centrali e periferici. Mentre la tolleranza centrale è controllata dal timo nei primi anni di vita, la tolleranza periferica dipende dall'attività regolatoria dei linfociti T. In particolare i linfociti CD4+ con alta espressione del recettore dell'IL-2 (CD25) sembrano essere tra le principali cellule coinvolte nell'induzione della tolleranza. Recentemente il fattore *forkhead* (Foxp3) è stato identificato come un marker essenziale e specifico delle cellule T-regolatorie (Treg). Il fattore di trascrizione Foxp3 è di primaria importanza sia per la differenziazione che per la funzione delle cellule Treg. Scopo del presente studio è stato pertanto di valutare l'assetto delle cellule T-reg nei pazienti uremici in trattamento dialitico. A questo scopo sono stati studiati sette pazienti in trattamento emodialitico standard (HD) e sette soggetti volontari sani (CON). I pazienti HD erano in trattamento trisettimanale con bicarbonato dialisi e membrane di cuprophan da almeno sei mesi. Essi eseguivano un prelievo di 15 ml di sangue intero prima (PRE) e dopo (POST) il trattamento, nella seduta intermedia settimanale. Le cellule mononucleari periferiche, isolate da 20 ml di sangue intero per gradiente di densità ottenuto con ficoll-hypaque, sono state analizzate attraverso la citofluorimetria a flusso, con anticorpi CD4-PE, CD25-FITC e Foxp3-PE, per ottenere la percentuale ed il numero assoluto dei linfociti T CD4+CD25+ e Foxp3+.

I nostri risultati, numero di cellule (n) e percentuali (%) sono riportati nella tabella seguente come media ± DS.

	HD		CON	
	PRE	POST	PRE	POST
CD4+CD25+high (n / %)	75±46 / 1.3±0.3	87±39* / 1.7±0.5	51±21 / 1.2±0.4	51±21 / 1.2±0.4
Foxp3+ (n / %)	243±131* / 4.6±1.8*	249±96* / 5.2±2.8*	124±49 / 3.0±1.2	124±49 / 3.0±1.2
CD4+Foxp3+ (n / %)	172±100 / 3.4±1.1*	203±87* / 4.0±1.5*	80±36 / 1.9±0.7	80±36 / 1.9±0.7

*p<0,05 vs CON

(segue)

PO

LIVELLI SIERICI DI SAA COME MARKER DI BIOCAMPATIBILITÀ NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO DIALITICO: STUDIO DI CONFRONTO TRA DIFFERENTI MEMBRANE

Libetta C, Sepe V, Portalupi V, Kengne Fotso E, Margiotta E, Canevari M, Cosmai L, Dal Canton A

Nefrologia, Dialisi e Trapianto Fondazione I.R.C.C.S Policlinico San Matteo e Università di Pavia, Pavia

Il trattamento dialitico extracorporeo induce microinfiammazione cronica, attraverso la produzione da parte dei monociti di citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF) che stimolano gli epatociti a sintetizzare le proteine della fase acuta. La induzione epatica, in particolare da parte di IL-6, della secrezione delle proteine della fase acuta, riduce la capacità di sintesi di altre proteine, tra cui l'albumina e la transferrina, portando alla malnutrizione del paziente uremico in trattamento dialitico, che viene ulteriormente favorita dalla degradazione catabolica delle proteine muscolari e dall'anorexia. Da ciò ne deriva una aumentata morbilità e mortalità di questi pazienti. Tra le principali proteine della fase acuta c'è la siero-amiloide A (SAA) che comprende una famiglia eterogenea di apolipoproteine (12-14 kDa) e i cui livelli ematici subiscono incrementi anche di 1000 volte in risposta a stimoli infiammatori. La concentrazione serica di SAA è di solito correlata con quella della proteina C reattiva anche se diversi studi indicano la prima come un marker più sensibile di stato infiammatorio e più recentemente anche di rischio cardiovascolare. Scopo di questo studio è stato quello di analizzare l'effetto di differenti membrane sui livelli sierici di amiloide A nei pazienti uremici in trattamento dialitico. A questo scopo 40 pazienti (23 maschi e 17 femmine) in trattamento dialitico da almeno 6 mesi sono stati arruolati nello studio e divisi in 3 gruppi: il primo in trattamento con membrane di cellulosa (CUP, n=15), il secondo in trattamento con membrane di polisulfone standard (PSS, n=14) ed il terzo con membrane di polisulfone con vit-E (PSE, n=11). Tutti i pazienti erano in condizioni stabili ed eseguivano trattamento emodialitico con bicarbonato dialisi, il prelievo per il dosaggio dell'SAA era eseguito prima della seduta della 2^a dialisi settimanale e per 3 mesi consecutivi. Il dosaggio dell'SAA era eseguito mediante Nefelometria (strumento BN II Dade Behring). I livelli sierici di SAA nel gruppo CUP risultavano significativamente più alti rispetto ad entrambi i gruppi in trattamento con membrane di polisulfone, al primo mese (CUP=89.3±83.6, PSS=13.7±12.6, PSE=11.5±11.1, p<0.05), al secondo mese (CUP=102.6±81.9, PSS=29.8±24.9, PSE=7.0±3.8, p<0.05), ed al terzo mese (CUP=60.2±62.7, PSS=15.1±11.8, PSE=9.6±8.0, p<0.05). Al secondo mese i pazienti in trattamento con PSE mostravano livelli di SAA (7.0±3.8), significativamente più bassi anche rispetto al gruppo in trattamento con membrane di polisulfone standard

(segue)

(29.8±24.9, p<0.05). I risultati dello studio hanno, infine, mostrato una correlazione diretta significativa tra livelli di SAA ed età dialitica ($r=0.785$, $p<0.05$).

In conclusione, i dati preliminari di questo studio indicano che SAA è un ottimo marker di microinfiammazione e quindi di biocompatibilità nei pazienti uremici in trattamento dialitico extracorporeo, infatti, livelli di SAA sono risultati significativamente più bassi nei gruppi in trattamento con membrane di polisulfone. Questo studio suggerisce, inoltre, che il polisulfone caricato con vitamina-E riduce, ulteriormente, la microinfiammazione rispetto al polisulfone standard e la maggiore biocompatibilità è probabilmente da attribuire all'attività anti-ossidante della vitamina E presente sulle membrane stesse.

gruppo di pazienti trattati con stenting possiede una maggiore pervietà sia primaria che secondaria a 6 mesi e ad un anno, rispetto al gruppo di pazienti trattati come procedura iniziale endovascolare con la sola PTA.

Conclusioni. I nostri risultati, sia in termini di pervietà primaria (71.4% a 1 aa) che in termini di pervietà globale (85.7% ad 1 aa), confermano che il primary stenting è il trattamento di scelta delle complicanze dei vasi venosi centrali dei pazienti emodializzati. È necessario tuttavia la disponibilità di stent dedicati. Un altro aspetto che emerge dalla nostra casistica consiste nell'importanza della terapia antiaggregante post-stent. I pazienti comunque devono essere controllati strettamente sia dal punto di vista clinico che con eco-color-doppler.

PO

STENTING VENOSO CENTRALE IN PAZIENTI EMODIALIZZATI: REVISIONE DELLA NOSTRA CASISTICA E FOLLOW-UP A DISTANZA

Malfa P¹, Morale W², Malfa P¹, Incardona C², Di Landro D²

¹U.O.S. Angiografia e Radiologia Interventistica, Dipartimento di Immagini, Az. Osp. Cannizzaro, Catania; ²U.O.C. Nefrologia E Dialisi, Az.Osp.Cannizzaro, Catania

Introduzione. Le stenosi o le ostruzioni dei vasi venosi centrali del paziente emodializzato rappresentano una temibile complicanza per l'estesa compromissione di un sistema vascolare indispensabile per l'allestimento ed il mantenimento di un accesso vascolare per emodialisi: sono spesso causa di abbandono dell'accesso periferico, rendono inutile il confezionamento di una nuova FAV sullo stesso arto superiore sede della stenosi venosa centrale, impediscono infine il posizionamento omolaterale di un catetere venoso centrale per emodialisi. Riportiamo la nostra esperienza nel trattamento con stenting venoso centrale quale tecnica di prima scelta, valutandone la pervietà a distanza ed i fattori predisponenti alla restenosi.

Materiali e Metodi. 23 pazienti tutti sintomatici con i classici segni della sindrome "da braccio grosso" o da "ipertensione venosa" che determinavano un progressivo ed irreversibile deterioramento delle capacità emodialitiche dell'accesso vascolare, furono trattati con PTA e/o stenting venoso centrale per stenosi emodinamicamente significativa o ostruzione.

Risultati. Il trattamento è stato realizzato con successo in tutti i pazienti tranne tre in cui l'ostruzione era invalicabile (successo tecnico immediato 86.9%). 6 pz sono stati trattati con sola PTA: la pervietà primaria è del 33.3% sia a 6 mesi che ad 1 anno. 4 pz hanno richiesto un successivo trattamento già entro 6 mesi dal primo trattamento, con pervietà secondaria del 50% a sei mesi e del 25% ad 1 anno; la pervietà globale ad 1 anno è del 66.6%.

14 pz sono trattati primariamente con stent: la pervietà primaria risulta essere dell'85.7% a sei mesi e del 71.4% ad 1 anno. Otto pazienti hanno presentato recidiva (2 pz entro sei mesi, 2 entro l'anno): sono stati sottoposti a nuovo trattamento (PTA e/o stent) con successo tecnico immediato in 6 pz, (75%); questi ultimi hanno richiesto ripetuti trattamenti (N.15 trattamenti ed in particolare quattro nuovi stent =26.6%); di questi 6 la pervietà secondaria è del 66.6% a sei mesi e del 50% ad 1 aa. Dei 14 pz trattati primariamente con stent, due soli risultano ostruiti (14.3%), di cui uno ad un mese dal primo trattamento per malposizionamento dello stent, l'altro a 22 mesi per ostruzione invalicabile e invertebrata. N.12 pz risultano ancora pervi ad un anno con pervietà globale dell'85.7% ad 1 anno; n.7 superano attualmente i 2 aa. di follow-up. I dati ottenuti da questa nostra esperienza sono stati elaborati con metodo Fischer; si dimostra statisticamente che il

(segue)

PO

EVALUATION OF THE HYDRATION STATUS IN A HEMODIALYSIS (HD) POPULATION: COMPARISON BETWEEN MEDICAL ASSESSMENT AND NURSE EVALUATION BY MULTIFREQUENCY BIOIMPEDANCE SPECTROSCOPY (BIS)

Malheiro J¹, Mancini E², Mambelli E², Facchini Mg², Lopez A², Persico V², Santoro A²

¹Serviço de Nefrologia, Hospital Santo António - Centro Hospitalar do Porto (Portugal);

²U.O. Nefrologia, Dialisi, Ipertensione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna (Italy)

Introduction. The "dry weight" (DW) of a HD patient is usually determined and adjusted in accordance with the patient's symptoms and physical examination. It is estimated by trial and error, with a high degree of inaccuracy.

Aim. The aim of this work is to compare the medical dry weight assessment, based on clinical grounds, with the evaluation made by the nurses by means of a new user-friendly bioimpedance device.

Material & Methods. Bioimpedance was performed with multifrequency bioimpedance spectroscopy (BIS - BCM, Body Composition Monitor, Fresenius) that provides excess fluid data (overhydration, OH, liters). BIS measurements for OH evaluation were performed on our chronic HD patients, without any restriction criterion, before starting one of their routine dialysis sessions. A total of 104 measurements were evaluated, representing 90 different patients (55 M, 35 F; age 57.9 ± 27.4 yrs; height 167.3±10 cm; weight 70.6±12.7 kgs). A thorough observational report of this data is presented, namely the difference between the clinical-set DW and the BCM-calculated DW, and its correlations. Our analysis included BCM data: lean tissue mass (LTM), adipose tissue mass (ATM), and OH and input clinical data: weight (clinical set dry weight), height, age and gender. The OH value was recorded by clinical evaluation (cOH) and as a result of the BIS evaluation (bOH). Their difference was represented by dOH: cOH-bOH. The absolute value of dOH (ldOH) was set to represent the degree of disagreement between cOH and bOH. Analysis of ldOH results and possible predictors were tested by non-parametric Mann-Whitney U test for ordinal variables. Categorical variables were analyzed with the Fisher exact probability test.

Results. The dOH (cOH-bOH) returns show the dOH concentration in the interval [-2; 2]: 50% of the determinations of the difference between cOH and bOH were lower than 1.0 Kg. Moreover, the difference was under 2.0 Kg in 75% of the measurements. In Figure 1 the Bland-Altman plot shows that the bOH value is higher than cOH in a severely overhydrated patient. The analysis of the linear regression between LTM or ATM and dOH did not provide any significant correlations. Taking into account the ldOH returns, we defined two measurement subgroups, using the 3rd quartile value as a threshold, resulting

(segue)

in 77 measurements $|\Delta OH| < 2$ and 27 measurements $|\Delta OH| \geq 2$. Significant differences between the two subgroups were observed concerning height and age. The other variables (ATM, LBM, weight and gender) were not significant. To sum up, a good correlation between clinical and BCM-based OH determination was found. The bOH seems more accurate in patients with severe overhydration. No significant correlation between LTM or ATM and dOH was observed, while height and age were the independent variables presenting as significant dOH predictors. Hence, the use of this device could prove particularly useful in overhydrated patients in whom correct dry body weight targeting is more difficult. Moreover, it appears to be a valid auxiliary tool in the daily management of DW by the nursing staff, always with medical supervision, as in the case of a limited-care centre.

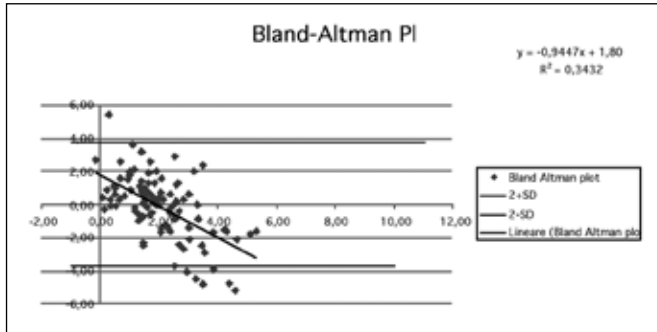


Figure 1 - Bland Altman plot: xx (average cOH and bOH in litres); yy (cOH-bOH in litres).

Table 1 - Whole-body and regional body constituents before and after HD as measured by DEXA

	Pre- HD (mean ± SD, Kg)	Post- HD (mean ± SD, Kg)	P
Changes of TW, whole-body analysis	77.8±13.3	75.6±12.9	0.0005
Changes of trunk TW, regional analysis	40.1±8.1	39.4±8.3	0.05
Changes of legs TW, regional analysis	23.4±3.4	22.4±3.5	0.016
Changes of LTM, whole body analysis	47.4±8.5	45.0±8.2	0.0005
Changes of LTM in the trunk, regional analysis	23.6±5.0	22.8±4.8	0.016
Changes of LTM in legs, regional analysis	14.8±2.6	13.7±2.4	0.001

Whole-body and regional analysis of FTM and BCM compartment changes did not show any significant change. We did not find a significant correlation between the body weight changes measured by electronic balance and DEXA data ($r=0.43$, $p=0.16$). Instead, a correlation at the limit of significance was obtained by comparing the body weight changes with the LTM changes ($r=0.54$, $p=0.07$). No correlation was found between the body weight changes and either the FTM or BCM changes. In conclusion, the gravimetric changes induced by HD were read by DEXA as LTM changes and were not associated with changes in BMT or FTM. Furthermore, body regional analysis showed that these changes occurred mainly in the legs and trunk regions. DEXA could prove useful not only for the nutritional evaluation but even for a non-invasive evaluation of the fluid state.

PO

ASSESSMENT BY DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY OF BODY COMPOSITION CHANGES: CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS BEFORE AND AFTER HEMODIALYSIS

Malheiro J¹, Mancini E², Gobbi E³, Bazzocchi A³, Mambelli E², Lopez A², Persico A², Canini R³, Santoro A²
¹Serviço de Nefrologia, Hospital Santo António - Centro Hospitalar do Porto, Porto (Portugal); ²U.O. Nefrologia, Dialisi, Ipertensione; Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna (Italy); ³Dipartimento Clinico di Scienze Radiologiche e Istocitopatologiche, Sezione Diagnostica per Immagini, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna (Italy)

Body composition measurement is useful in achieving a greater understanding of nutrition and hydration status in chronic renal failure (CRF) patients. The acute effects of HD treatments on body composition have been scarcely studied. Dual X-ray absorptiometry (DEXA) combines non-invasive assessment of bone and soft tissue in a three-compartment model: lean tissue mass (LTM), fat tissue mass (FTM) and bone mineral content (BMC). It assesses both whole and segmental body composition (i.e. trunk, arms, legs, ginoïd, android). The method is considered highly reliable, with precision errors for Twelve RDT patients were selected. The eligibility criteria were ESRD >1 year; thrice-weekly dialysis regimen; HD session >180 min; stable clinical conditions; interdialytic weight gain >1000cc, no residual diuresis. Patients underwent DEXA immediately before and approximately 1 hour after a typical HD session. In the dialysis, patients were weighed on an electronic balance before and after the session. Patients were instructed to abstain from eating and drinking between the two measurements. Whole-body and subtotal data returned by DEXA were analyzed. Wilcoxon matched-pairs signed rank test was used to assess the statistical significance of the difference between pre-HD and post-HD values. Linear regression analysis was applied to assess the ability of each body constituent change to predict the real gravimetric changes. Clinical data of the 12 patients enrolled: mean age 61.9 years (26.5-79.8); 7 males; mean height 168 cm (152-180); mean ("dry") weight 75.9 Kg (52.9-93.0); mean body mass index 26.9 Kg/m² (19.0-37.7). During HD, the mean weight lost was 2.4 Kg (1.5-3.6) and the difference in total weight (TW) calculated from DEXA was 2.25 Kg (1.4-4.2) ($p=0.18$). The main results are shown in Table 1.

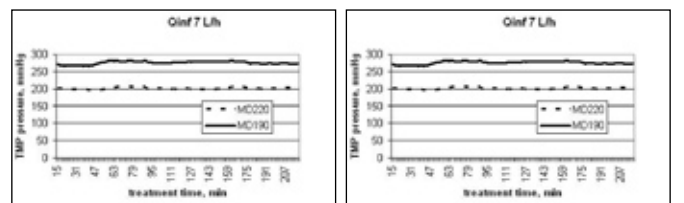
(segue)

NA

OTTIMIZZAZIONE DELL'EFFICIENZA DELLA METODICA MID-DILUTION TRAMITE AUMENTO DELLA SUPERFICIE E DEI FLUSSI EMATICO E DI INFUSIONE

Mambelli E¹, Mancini E¹, Monari C¹, Facchini MG¹, Persico V¹, Lopez A¹, Corazza L², Santoro A¹
¹Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Ipertensione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ²Bellco S.P.A., Mirandola, Modena

Introduzione e Scopi. La mid-dilution è una tecnica emodifiltrativa caratterizzata dalla struttura innovativa del dializzatore, che permette la coesistenza simultanea di pre- e post-diluzione. Questa tecnica consente di ottenere volumi di infusione elevati, con ottime performance convettive. Tuttavia in alcuni casi, una delle limitazioni della mid-dilution è rappresentata dall'incremento durante la dialisi delle pressioni idrauliche intra-filtro. Scopo del nostro lavoro è stata la valutazione della possibilità di migliorare i suddetti profili idraulici modificando sia la superficie del filtro mid che i flussi ematici e/o di reiniezione.
Metodi. Sono stati arruolati 8 pazienti, ciascuno dei quali ha testato sia l'OLPUR MD190 (1.9 m²) che l'OLPUR MD220 (2.2 m²). Il disegno di studio prevedeva dialisi a flussi costanti (Qb, flusso ematico = 300 ml/min; Qinf, flusso di infusione = 8 l/h), con Qb variabile (da 250 a 400 ml/min) e con Qinf variabile (da 7 a 10 l/h). Durante ciascun trattamento sono state misurate con apposito device esterno (fc = 1 Hz) tutte le pressioni del dializzatore: Pressione del sangue ingresso e uscita (Pb_{in}, Pb_{out}) Pressione del reinfusato (Pinf) e pressione del dialisato in ingresso e uscita (Pd_{in}, Pd_{out}). La Pressione di trans membrana (TMP) reale media è stata calcolata come: $TMP = [(Pb_{in} - Pb_{out})/2] - [(P_{inf} - P_{dout})/2]$.
Risultati. La rimozione idrica intradialitica è risultata sovrapponibile con i due filtri (MD190= 3.4 0.5 l; MD220= 3.3 0.7 l; p=ns). Per tutti i Qb testati OLPUR MD220 ha mostrato pressioni più contenute, anche se non significativamente, con flussi costanti e con Qb variabile. Invece, nonostante un Qb convenzionale, con Qinf variabile da 7 a 10 l/h OLPUR MD220 ha mostrato TMP significativamente più basse per tutta la durata della dialisi. Le figure mostrano i profili di TMP ottenuti nelle dialisi a flusso di reiniezione variabile.



Conclusioni. L'utilizzo del filtro a superficie maggiore (MD220) sembra consentire di limitare l'innalzamento delle pressioni intra-filtro permettendo di aumentare i volumi di scambio senza la necessità di aumentare il flusso sanguigno. Questo apre all'utilizzo di questa metodica altamente convettiva anche in pazienti con un accesso vascolare non ad alta portata.

PO

ARROW-TREROTOLA DEVICE: UTILIZZO NELLE OSTRUZIONI DI FAV NATIVE, NOSTRA ESPERIENZA

Patanè D¹, Morale W², Malfa P¹, Spanti D², L'anfusa G¹, Di Landro D²
¹U.O.S. Angiografia e Radiologia Interventistica, Dipartimento di Immagini, Az. Osp. Cannizzaro, Catania; ²U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Az. Osp. Cannizzaro, Catania

Introduzione. Il Trerotola Device è un mezzo trombolizzatore meccanico di largo utilizzo per la ricanalizzazione dei graft per fistole A-V trombizzate. Molto ridotto è il suo utilizzo su fistole native. Riportiamo la nostra esperienza su 6 casi di utilizzo in pazienti portatori di fistole native trombizzate, individuando a nostro avviso le reali indicazioni all'uso, al fine di minimizzare le eventuali complicanze.

Materiali e Metodi. 6 pazienti con ostruzione completa del versante venoso di fistola nativa prossimale sono stati trattati con utilizzo di un Trerotola Device. Tutti i pazienti erano portatori di fistola brachio-cefalica matura e ben sviluppata (almeno 6 mesi), ostruzione lunga (da 8 a 15 cm) che data da 3 a 7 gg. Tutti sono stati studiati dapprima con Eco-color-doppler per dimostrare la regolare pervietà dell'asse arterioso e dell'anastomosi, la presenza di un breve tratto pervio del versante venoso (almeno 1 cm dall'anastomosi), lo spessore della parete del versante venoso, la estensione dell'ostruzione e le condizioni del versante venoso a valle. La sede e la manovra di puntura è stata guidata dall'ecografia, così come l'approccio se uni o bidirezionale. In tutti i casi il tratto trombizzato è stato dapprima superato da guida idrofilica e catetere, è stato poi "inzuppato" con trombolitico (bolo di 5 ml di rTPA in 20 cc di fisiologica); si è utilizzato poi il Trerotola Device (almeno 3 passaggi unidirezionali). In tutti i casi si è completato con PTA di opportuno calibro. In due casi si è utilizzato lo stent.

Risultati. In tutti i casi si è ottenuta la ricanalizzazione, seppure in 4 casi di aspetto morfologico non regolare. Il trattamento emodialitico è stato ripreso in seconda giornata con buon risultato clinico in tutti i pazienti. In un caso si è avuto un insuccesso a breve distanza (entro 7gg), dovuto all'unica complicanza immediata da dissezione sull'anastomosi estesa al versante arterioso che, malgrado la correzione nell'immediato, ha comportato la perdita della fistola a breve termine. In un caso si è avuta una ostruzione intrattabile a medio termine (entro 1 mese). La pervietà a distanza degli altri 4 casi ad oggi è di 8-24 mesi con mediana di 12 mesi. Non si sono avute complicanze a distanza.

Conclusioni. L'ostruzione trombotica, anche lunga e non recentissima, di fistole native mature può essere trattata con Trerotola device. Il suo utilizzo è riservato a casi selezionati su precisa indicazione dell'esame Eco-color-doppler preliminare ed affidato a mani esperte nel trattamento delle complicanze della FAV native. Esso può rappresentare un'altra arma a disposizione delle tecniche percutanee endovascolari di trattamento delle complicanze delle fistole A-V emodialitiche native.

utile l'ausilio di metodiche di imaging di secondo livello quali l'Angio-TC MS. Poniamo indicazione al trattamento endovascolare, attraverso l'esecuzione del preliminare esame Angio-TC MS. Tale esame è in grado di evidenziare le lesioni che possono giovare di un trattamento endovascolare e di individuare quelle sicuramente invalicabili. Permette inoltre di pianificare con precisione ed accuratezza il trattamento endovascolare indicando il tipo di lesione (stenosi o ostruzione), la sede e l'estensione dei vasi interessati, il calibro dei vasi a monte ed a valle della lesione e la presenza di circoli collaterali. L'Angio-TC MS con software specifici di ricostruzione rappresenta un prezioso mezzo a disposizione per la pianificazione terapeutica.

PO

PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE DEI VASI VENOSI CENTRALI CON ANGIO-TC MS: STUDIO COMPARATIVO CON FLEBOGRAFIA

Patanè D¹, Morale W², Malfa P¹, Incardona C², Di Landro D²
¹U.O.S. Angiografia e Radiologia Interventistica, Dipartimento di Immagini, Az. Osp. Cannizzaro, Catania; ²U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Az. Osp. Cannizzaro, Catania

Introduzione. Il malfunzionamento di una fistola artero-venosa (FAV) per emodialisi e la sua perdita possono dipendere dalla difficoltà di scarico del circolo venoso superficiale e profondo per la presenza di una stenosi emodinamicamente significativa o di una ostruzione dei tronchi venosi centrali. Tali alterazioni, proprio per la sede profonda, sono spesso trascurate; talvolta esiste un compenso emodinamico collaterale e possono pertanto decorrere in maniera asintomatica. Per tali ragioni ogni segno clinico sospetto per una stenosi venosa centrale (sindrome del braccio grosso, ipertensione venosa sulla FAV) non deve essere trascurato, poiché la tempestività di intervento è fondamentale nel recupero funzionale del vaso e nella salvaguardia della FAV. Le moderne metodiche di imaging assicurano una diagnostica fine ed accurata fornendo tutte le informazioni utili ad un trattamento endovascolare ottimale, che in una significativa percentuale di casi permette il recupero dell'assetto venoso tanto importante nel paziente emodializzato. Riportiamo la nostra esperienza mediante l'utilizzo dell'Angio TC MS e dei software di ricostruzione per la pianificazione terapeutica della patologia stenotica o ostruttiva degli assi venosi centrali confrontandola con lo studio flebografico.

Materiali e metodi. 49 pz. sono stati studiati con Angio-TC MS (GE 16); l'esame viene acquisito in fase venosa (120-180 sec. dall'infusione del m.d.c.); sono stati poi utilizzati software di ricostruzione vascolare: Autobone per la sottrazione dell'osso, Vessel Analysis per le misurazioni di calibro e lunghezze, MIP sottili, Curved e MPR. Entro una settimana è stato eseguito lo studio flebografico di confronto. L'albero venoso è stato suddiviso in 9 segmenti ed analizzato in doppio cieco distinguendo tra segmenti pervi, stenosi 50-70%, stenosi > 70%, occlusione, e presenza di circoli collaterali.

Risultati. Si è riscontrata una ottima corrispondenza in tutti i segmenti esaminati per pervietà, stenosi >70% e occlusione, con elevati valori di sensibilità (98%), specificità (99.3%) ed accuratezza diagnostica (99.1%); l'applicazione del test binomiale sulle stime dei diversi referatori ha dimostrato una concordanza altamente significativa ($\alpha=0.99$) per tutti i pazienti e in tutti i segmenti vascolari tranne per stenosi del 70% ove la TC tende ad una lieve sovrastima.

Conclusioni. Nel distretto venoso centrale la diagnostica Eco-color-doppler può non essere esaustiva come invece lo è per lo studio periferico delle FAV, per cui noi riteniamo

(segue)

PO

POSIZIONAMENTO IN SEDE ATIPICA DI CVC PER EMODIALISI

Patanè D¹, Morale W², L'anfusa G¹, Incardona C¹, Malfa P², Di Landro D¹
¹U.O.S. Angiografia e Radiologia Interventistica, Dipartimento di Immagini, Az. Osp. Cannizzaro, Catania; ²U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Az. Osp. Cannizzaro, Catania

Introduzione. Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico soggetti a ripetuti o prolungati posizionamenti di CVC per dialisi, una delle temibili complicanze consiste nella ostruzione completa ed intrattabile dei vasi venosi centrali con sviluppo di circoli collaterali mediastinici o inversione dei circoli della vena azigos o dell'emiazigos con deviazione nel circolo cavale inferiore per ostruzione della cava superiore. In tali casi è comunque di vitale importanza il posizionamento di CVC permanenti o per periodi di medio tempo per il mantenimento del trattamento emodialitico. Riportiamo 5 casi di posizionamento di CVC in sedi atipiche.

Materiali e Metodi. 5 pazienti con ostruzione completa dei vasi venosi centrali intrattabili per via endovascolare sono stati accuratamente studiati con flebografia ed Angio-TC. In essi, previa puntura ecoguidata della giugulare e sotto guida scopica, sono stati posizionati CVC permanenti in sedi anomale: 2 in circoli collaterali mediastinici ipertrofici, previa angioplastica del vaso per facilitare il posizionamento, e 3 in vena azigos ipertrofica. Non si sono avute complicanze immediate.

Risultati. In tutti i casi il posizionamento è avvenuto con successo sia dal punto di vista morfologico che funzionale. Il trattamento emodialitico si è protratto con regolare modalità in tutti i pazienti tranne in uno dopo 4 mesi dal posizionamento. In un caso il catetere è stato rimosso dopo trapianto renale ed era ben funzionante a 9 mesi. La pervietà a distanza degli altri 4 è di 4-11 mesi con mediana di 9 mesi. Non si sono avute complicanze a distanza.

Conclusioni. In casi estremi può essere preso in considerazione il posizionamento di CVC per emodialisi in sede anomala. Per tali casi, al fine di evitare complicanze e rendere più agevole il posizionamento, è indispensabile il supporto dell'imaging sia in fase di pianificazione all'intervento che in fase di impianto.

POD**COMPLICANZE STENO-OSTRUTTIVE DELLE FAV EMODIALITICHE: NOSTRA ESPERIENZA DI UN TEAM MULTIDISCIPLINARE**

Patanè D¹, Morale W², Malfa P¹, Seminara G², Incardona C², Di Landro D²
¹U.O.S. Angiografia e Radiologia Interventistica, Dipartimento di Immagini, Az. Osp. Cannizzaro, Catania; ²U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Az. Osp. Cannizzaro, Catania

Introduzione. La angioplastica percutanea è una procedura endovascolare utilizzata per il trattamento delle complicanze stenotiche ed ostruttive delle FAV emodialitiche assieme alla fibrinolisi ed alla tromboaspirazione. Riportiamo la nostra esperienza nelle tecniche endovascolari di Radiologia Interventistica quale trattamento di prima scelta, ponendo l'attenzione su talune peculiarità metodologiche di selezione e di trattamento.

Materiali e metodi. 113 pz. sono stati trattati con tecnica endovascolare a causa del malfunzionamento della FAV emodialitica (140 trattamenti; tutti hanno eseguito ECD preliminare). Il trattamento è stato eseguito con PTA sul versante venoso in tutti i pazienti, PTA con cateteri per piccoli vasi nei casi di stenosi dell'anastomosi (63 casi), mentre l'ostruzione trombotica, presente in 40 casi, ha imposto la trombolisi quale trattamento primario seguito dalla PTA.

Risultati. Il successo tecnico e clinico è stato ottenuto in 107 pz. (94.6%); in un solo caso si è avuta una complicanza maggiore. Al follow-up la pervietà primaria è stata del 92.5%, 71.9%, 49.5%, 6 m, 1 a e 2 aa. In 19 pazienti (17.7%) si è avuta recidiva con necessità di 27 trattamenti in totale, in un caso infruttuoso, con successo tecnico e clinico del 94.2%. La pervietà globale al follow-up è del 95%, 87.2%, 62.3% rispettivamente a 6 m, 1 a, 2 aa.

Conclusioni. La nostra esperienza conferma che il trattamento endovascolare rappresenta l'opzione di prima scelta per tutti i casi di complicanze steno-ostriutture delle FAV dialitiche; è fondamentale una accurata selezione del paziente attraverso l'esame ECD. È utile inoltre l'utilizzo di nuovi materiali per piccoli vasi per ottenere un miglioramento dei risultati.

PO**CONFRONTO TRA BICARBONATO DIALISI ED EMODIAFILTRAZIONE NEL DETERMINARE I LIVELLI PLASMATICI DI TROPONINA CARDIACA T**

Pieruzzi F¹, De Cristofaro V², Sala D¹, Acquistapace P², Casati M³, Genovesi S¹, Stella A¹
¹Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Clinica Nefrologica, Ao S. Gerardo, Monza; ²Soc Nefrologia e Dialisi, Ao della Valtellina e della Valchiavenna, Sondrio; ³Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Ao S. Gerardo, Monza

È noto che nei pazienti sottoposti ad emodialisi cronica la concentrazione di troponina cardiaca T (cTnT) è frequentemente aumentata e rappresenta un fattore prognostico sfavorevole per morbilità e mortalità cardio-vascolare, anche in pazienti asintomatici.

Avendo la cTnT un peso molecolare di 37 kDa, la sua concentrazione plasmatica potrebbe essere influenzata dalla tecnica dialitica utilizzata. Alcuni studi di cinetica hanno dimostrato una miglior clearance della cTnT in emodialisi con l'utilizzo di membrana high flux rispetto a membrane low flux; esistono però solo pochi dati rispetto alla cinetica della molecola in emodiafiltrazione.

Sono stati confrontati i valori di cTnT (Elecys Roche Diagnostic) in 81 pazienti sottoposti a bicarbonato-dialisi (BHD), con quelli di 53 pazienti sottoposti ad emodiafiltrazione (HDF), con determinazioni fatte all'inizio (cTnT-pre) ed al termine della seduta dialitica (cTnT-post). Il valore di cTnT-post è stato corretto per l'emoconcentrazione. Tutti i pazienti arruolati erano in trattamento emodialitico cronico trisettimanale da almeno 6 mesi.

Le caratteristiche cliniche delle due popolazioni studiate mostravano una maggiore età anagrafica nei pazienti in BHD rispetto a quelli in HDF (74±9.4 vs. 59±13.5 anni, p<0.0001), mentre l'età dialitica era significativamente inferiore negli BHD rispetto agli HDF (47.8±56.4 vs. 115.3±107.3 mesi, p<0.001). Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda frazione d'iezione (53.4±8.2 vs. 56.1±7.6 %), PCR (13.4±23.0 vs. 12.0±28.5 mg/l), paratormone (242.2±149.0 vs. 282.6±182.3 pg/ml) e diuresi residua (533.9±690 vs. 455.7±650 ml/24h). Inoltre non vi erano differenze riguardo la durata della seduta dialitica tra i soggetti in BHD rispetto a quelli in HDF.

La prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare considerati (fumo, diabete mellito, fibrillazione atriale, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica ed ipertrofia ventricolare sinistra) non era significativamente diversa nei due gruppi.

I valori di cTnT in condizioni basali sono risultati significativamente più bassi nei pazienti in HDF rispetto a quelli in HD (0.026±0.023 vs. 0.060±0.079, p=0.027). La seduta emodialitica riduceva in modo significativo i valori di cTnT nei pazienti in HDF (0.026±0.023, cTnT-pre vs. 0.019±0.019, cTnT-post, p=0.0003), ma non nei soggetti in

(segue)

PO**TRATTAMENTO PERCUTANEO DELLE FISTOLE A-V DIALITICHE: UTILITÀ DELLA PTA ESTESA ALL'ANASTOMOSI**

Patanè D¹, Morale W², Malfa P¹, Seminara G², L'anfusa G¹, Incardona C², Spanti D², Di Landro D²

¹U.O.S. Angiografia E Radiologia Interventistica, Dipartimento Di Immagini, Az.Osp.Cannizzaro, Catania; ²U.O.C. Nefrologia E Dialisi, Az.Osp.Cannizzaro, Catania

Introduzione. Valutare l'efficacia del trattamento di PTA delle stenosi e delle occlusioni trombotiche delle fistole artero-venose per emodialisi, individuando se la PTA eseguita sull'anastomosi può influenzare la pervietà a distanza.

Materiali e Metodo. Sono stati rivisti i dati su 175 FAV trattate con PTA ed aventi un follow-up di almeno un anno, distinguendo quelle che, pur avendo caratteristiche simili riguardo a sede, estensione e grado di stenosi del versante venoso e non presentando stenosi emodinamicamente significativa all'anastomosi A-V all'Eco-color-doppler pre-procedura, sono state comunque trattate con PTA estesa all'anastomosi (62pz) da quelle in cui la PTA è stata eseguita solo sul versante venoso (65 pz).

Risultati. Al follow-up la pervietà primaria è stata del 97.5% e 81.9% a 6 mesi ed 1 anno per il gruppo sottoposto anche a PTA dell'anastomosi, mentre per il secondo gruppo la pervietà primaria è stata dell'82.7% e 77.1% a 6 mesi ed 1 anno.

Conclusioni. Nella nostra esperienza si è rilevato una buona pervietà a distanza in ambedue i gruppi. Tuttavia appare significativa la differenza esistente, specie nel follow-up a sei mesi, tra i due gruppi, decisamente a favore di quello in cui la PTA è stata estesa all'anastomosi seppure in assenza del rilievo di stenosi all'Eco-color-doppler pre-procedura; raccomandiamo pertanto l'utilità della selettivizzazione dell'anastomosi con PTA della stessa in tutti i casi in cui la stenosi del versante venoso sia insorta in sede relativamente vicina all'anastomosi.

HD (0.060±0.079, cTnT-pre vs. 0.062±0.077, cTnT-post, NS).

Questi dati suggeriscono che nei pazienti in HDF i valori plasmatici di cTnT sono più bassi rispetto a quelli dei soggetti in HD. Solo la seduta dialitica di HDF è in grado di ridurre in modo significativo i valori di cTnT. Ulteriori studi sono necessari per determinare se questa differenza sia dovuta a una miglior condizione cardio-vascolare o ad una più elevata clearance della molecola nei pazienti trattati con HDF rispetto a quelli in HD.

Ulteriori studi di cinetica sono comunque necessari per precisare il contributo della rimozione di cTnT con differenti tecniche dialitiche

CO

ALTERAZIONI DELL'ECCITABILITÀ ATRIALE INDOTTE DALL'EMODIALISI: ANALISI MODELLISTICA E SPERIMENTALESeveri S¹, Pogliani D², Fantini G¹, Fabbrini P², Galbiati E², Bonforte G³, Vincenti A⁴, Stella A², Genovesi S²¹Dipartimento di Elettronica, Informatica e Sistemistica-Università di Bologna-Cesena;²Clinica Nefrologica-Università Milano-Bicocca; ³Divisione di Nefrologia, Ospedale di Como; ⁴Unità di Aritmologia-Ospedale S. Gerardo, Monza

Introduzione e Obiettivi. L'emodialisi (ED) è un'eccezionale modello sperimentale per analizzare le modificazioni elettrofisiologiche indotte da rapide variazioni nelle concentrazioni degli elettroliti plasmatici. Nei pazienti con insufficienza renale terminale (IRT), la prevalenza di fibrillazione atriale (FA) è estremamente alta e la seduta emodialitica può innescare episodi di FA. L'instaurarsi di FA è determinato principalmente da due fenomeni: a) il rimodellamento strutturale ed elettrico dell'atrio (accorciamento del periodo refrattario e rallentamento della conduzione elettrica intra-atriale); b) la presenza di frequenti extrasistoli sopraventricolari. Il rimodellamento strutturale dell'atrio è spesso riscontrabile nei pazienti con IRT mentre è noto che l'extrastolia sopraventricolare è un fenomeno frequente durante ED. La durata dell'onda P dell'ECG riflette la velocità di conduzione intra-atriale, mentre mediante l'utilizzo di modelli matematici e la simulazione è possibile quantificare gli effetti delle variazioni di elettroliti sul potenziale d'azione (PA) delle cellule atriali. L'obiettivo di questo studio è stato di evidenziare effetti acuti dell'ED sull'elettrofisiologia atriale in grado di favorire l'insorgenza di FA.

Materiali e metodi. In 20 pazienti con IRT in ED è stato registrato un ECG ad alta risoluzione prima e dopo la seduta dialitica. Mediante software dedicato è stata calcolata la durata dell'onda P (dP). Inoltre sono state misurate le concentrazioni plasmatiche di K⁺, Na⁺ e Ca²⁺. Il modello matematico di Courtemanche di cardiomiocita atriale umano è stato utilizzato per simulare il PA atriale. Gli effetti dell'ED sul PA simulato sono stati analizzati assegnando i valori di frequenza cardiaca e di concentrazioni elettrolitiche medie misurate *in vivo* prima e dopo ED. Sono stati calcolati la velocità massima di depolarizzazione (V_{max}) e il periodo refrattario.

Risultati. L'ED ha indotto un sistematico aumento di dP (da 130±9 a 139±9 ms, p<0.001), che indica un rallentamento della conduzione elettrica intra-atriale. La concentrazione di K⁺ è diminuita da 4.9±0.5 a 3.8±0.4 mM, mentre quelle di Na⁺ e Ca²⁺ sono aumentate (da 140.1±3.5 a 141.8±3.2, p<0.05, e da 1.18±0.09 a 1.31±0.07 mM, p<0.001, rispettivamente). La frequenza cardiaca non è variata significativamente (da 73±12 a 71±13 bpm). Gli aumenti di dP sono risultati inversamente correlati alle variazioni di K⁺ plasmatico (r=-0.73, p<0.001), ma non a quelle degli altri elettroliti. L'analisi modellistica

(segue)

PO

STRESS OSSIDATIVO MEDIATO DALL'ENZIMA NADPH OSSIDASI IN EMO-DIALISI: RUOLO DI DIFFERENTI MEMBRANE DIALITICHE

Simone S, Cariello M, Pietanza S, Dell'Oglio MSP, Di Pilato M, Schena FP, Grandaliano G, Pertosa G

Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari, Bari

Introduzione. Una condizione di stress ossidativo (SO) e di infiammazione, fattori di rischio emergenti per patologia cardiovascolare, si osserva frequentemente nei pazienti (pz) in emodialisi (ED). Le citochine pro-infiammatorie, i cui livelli sierici sono aumentati in questi pz, sono potenti attivatori della NADPH ossidasi, enzima responsabile della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Scopi. Definire il ruolo della NADPH ossidasi e delle sue subunità gp91^{phox}/NOX2 e p22^{phox} nella generazione dei ROS nei linfomonociti (LMP) isolati da pz in ED. Valutare se l'uso di differenti membrane dialitiche possa modulare lo stato di attivazione dei LMP e la condizione di SO mediata dalla NADPH ossidasi.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 30 pz (16M e 14F, età media 48.3 aa), in ED trisettimanale da almeno 1 anno (età dialitica media 50 mesi) con bicarbonato dialisi e membrane in Polisulfone/Poliamide (15 pz, Gruppo A) e in poly(ethylene-co-vinyl-alcohol) (EVAL) (15 pz, Gruppo B). Dieci normali sono stati utilizzati come controllo (Gruppo C). I livelli sierici di proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsPCR) sono stati valutati mediante nefelometria. La produzione di ROS dai LMP è stata valutata mediante fluorescenza con la 2',7'-diclorodidrossifluoresceina. L'attività della NADPH ossidasi è stata valutata nei LMP mediante chemiluminescenza. Inoltre, abbiamo analizzato l'espressione genica (RT-PCR) e proteica (Immunoblotting) delle subunità gp91^{phox}/Nox2 e p22^{phox}.

Risultati. I livelli sierici di hsPCR sono risultati significativamente più elevati nei pz in ED (0.61±0.12mg/dl) rispetto al gruppo C (0.25±0.01mg/dl; p=0.02). In particolare, i valori di hsPCR erano significativamente più alti nel Gruppo A (0.77±0.16mg/dl) rispetto al Gruppo B (0.27±0.47mg/dl; p=0.01) ed al Gruppo C (p=0.001). I pz in ED presentavano livelli di ROS intracellulari significativamente più elevati (0.26±0.05 UA) rispetto al gruppo C (0.09±0.02 UA; p=0.04). Confrontando i gruppi, abbiamo osservato un aumento statisticamente significativo della produzione di ROS nel Gruppo A (0.28±0.07 UA; p=0.03) e non nel Gruppo B (0.19±0.7 UA) rispetto ai normali. I livelli cellulari di anione superossido prodotto dalla NADPH ossidasi erano significativamente più elevati nei pz in ED (31.59±4.64 RLU/0.015mg) rispetto al gruppo C (15.37±0.84 RLU/0.015mg; p=0.04). In particolare, abbiamo osservato un aumento significativo di anione superossido nei LMP dei pz del Gruppo A (36.67±5.92 RLU/min/0.015mg) rispet-

(segue)

to al Gruppo B (20.16±2.63 RLU/min/0.015mg; p=0.05) e ai controlli (p=0.01). Infine, l'ED induce un aumento significativo dell'espressione genica e proteica sia di gp91^{phox}/NOX2 (rispettivamente 1.08±0.1; p=0.005 e 3.19±1.6; p=0.01 vs. controlli) che della p22^{phox} (rispettivamente 0.45±0.1; p=0.05 e 3.23±1.7; p=0.0003 vs. controlli). Tuttavia, i pz trattati con EVAL presentano più bassi livelli, se pur non statisticamente significativi, di espressione genica e proteica di gp91^{phox}/NOX2 e di p22^{phox} rispetto al gruppo A.

Conclusioni. La NADPH ossidasi ha un ruolo chiave nella condizione di SO osservata nei pz in ED. L'uso dell'EVAL, riducendo l'attività della NADPH ossidasi, potrebbe ridurre lo SO, migliorando il profilo di rischio cardiovascolare nei pz in ED.

PO

LA CARBONILAZIONE PROTEICA NELL'UREMIA CRONICA PUÒ ESSERE INFLUENZATA DALLA MEMBRANA DIALIZZANTE E PUÒ PROMUOVERE L'ATEROGENESI

Sirilli V¹, Pavone B², Bucci S², Giardinelli A³, Forlì F², Pandolfi A³, Brummer U¹, Musciane P¹, Felaco P¹, D'ettore D¹, Di Liberato L¹, Urbani A², Bonomini M¹

¹Clinica Nefrologica, Dipartimento di Medicina, Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara; ²Centro Scienze dell'Invecchiamento (Cesi), Fondazione "G. D'Annunzio" e Dipartimento di Scienze Biomediche, Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara; ³Dipartimento di Scienze Biomediche, Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

Introduzione. La carbonilazione delle proteine è una modifica irreversibile causata dall'introduzione all'interno della struttura proteica di derivati carbonilici (aldeidi e chetoni). Questa alterazione può modificare la struttura e la funzione proteica provocando disfunzione cellulare e danno tissutale. L'uremia cronica è associata ad un sovraccarico carbonilico ("stress carbonilico") che provoca una modificazione delle proteine, di potenziale importanza in alcune complicazioni a lungo termine associate all'insufficienza renale cronica ed alla dialisi. Scopo dello studio è stato valutare il possibile effetto di differenti membrane dialitiche sulla carbonilazione delle proteine plasmatiche ed investigare l'effetto della carbonilazione dell'albumina *in vitro* sull'espressione delle molecole di adesione endoteliali.

Pazienti e Metodi. Le proteine carbonilate all'interno del plasma sono state titolate mediante legame covalente con idrazine, prima e dopo emodialisi in 14 pazienti affetti da IRC terminale, utilizzando dializzatori in hemophan, diacetato di cellulosa, polietersulfone, alcol etilvinilico, o helixone (la sola membrana ad alto flusso). L'identificazione delle proteine carbonilate è stata ottenuta combinando la separazione elettroforetica con analisi spettrometrica di massa su campioni tripsinati. L'impatto funzionale delle proteine carbonilate è stato valutato *in vitro* su cellule endoteliali (HUVEC), studiando modelli di albumina sierica umana modificata.

Risultati. I livelli di proteine totali carbonilate presenti nel plasma al termine della seduta dialitica sono risultate aumentate utilizzando membrane di hemophan o polietersulfone, ma non con l'utilizzo di altre membrane. Abbiamo riscontrato che l'albumina sierica è il più importante scavenger delle specie reattive carboniliche. In confronto all'albumina non carbonilata, l'incubazione delle HUVEC con albumina carbonilata *in vitro* è risultata associarsi ad un aumento significativo dell'espressione delle molecole di adesione endoteliali ICAM-1 e VCAM-1, che sono coinvolte nell'aterogenesi precoce.

Conclusioni. L'uremia cronica sembra rappresentare uno stato di "stress carbonilico" con proteine potenzialmente dannose. I meccanismi di carbonilazione ed il significato clinico del sovraccarico carbonilico nell'uremia rimangono da definire.

Conclusioni. Il presente studio dimostra l'importanza della proteomica per lo studio delle proteine adsorbite sulle membrane di HD. I materiali testati (CTA ed Helixone) differiscono infatti non nella quantità ma per il tipo di proteine adsorbite. L'impatto clinico di tali rilievi resta da definirsi.

PO

ANALISI PROTEOMICA IN VIVO SULL'ADSORBIMENTO PROTEICO SULLE MEMBRANE DI DIALISI

Sirilli V¹, Lupisella S², Bucci S³, Pavone B⁴, Pieroni L², Piano A¹, Toscano G¹, De Sanctis L¹, Gentile FP¹, Cappelli P¹, Urbani A², Bonomini M¹

¹Clinica Nefrologica, Dipartimento Di Medicina, Università "G. D'annunzio" di Chieti-Pescara; ²Centro Europeo di Ricerca sul Cervello (Cerc), Irccs-Fondazione "S. Lucia", Roma e Dipartimento di Medicina Interna, Università "Tor Vergata", Roma; ³Centro Scienze dell'Invecchiamento (Cesi), Fondazione "G. D'Annunzio", Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara e Dipartimento di Scienze Biomediche, Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara; ⁴Centro Europeo di Ricerca sul Cervello (Cerc), Irccs-Fondazione "S. Lucia", Roma e Centro Scienze dell'Invecchiamento (Cesi), Fondazione "G. D'Annunzio", Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara;

Introduzione. In una metodica extracorporea quale è l'emodialisi, il contatto del sangue con la superficie del materiale estraneo può concorrere all'elevato tasso di morbilità e mortalità dei pazienti uremici. L'analisi proteomica delle proteine adsorbite sulle membrane emodialitiche (sia in termini qualitativi che quantitativi) può risultare di notevole importanza per determinare il grado di biocompatibilità dei materiali biomedici, costituendo un ulteriore meccanismo di depurazione per diversi soluti. Scopo dello studio è stato valutare il differente adsorbimento proteico in corso di emodialisi confrontando membrane cellulose verso membrane sintetiche.

Pazienti e Metodi. Sono stati studiati 3 pazienti di sesso maschile in emodialisi periodica. Ciascun paziente è stato dializzato con membrane in triacetato di cellulosa (CTA; Sureflux superficie 1.9 m², sterilizzazione raggi, Nipro) e con membrane in helixone (FX80, superficie 1.8 m², sterilizzazione a vapore, Fresenius Medical Care). I pazienti sono stati sottoposti a 2 settimane di trattamento con ciascuna membrana, la cui sequenza di impiego era randomizzata. Al termine del 5° trattamento, i dializzatori utilizzati sono stati prelevati ed opportunamente trattati per effettuare un'analisi per l'identificazione e la caratterizzazione delle proteine adsorbite attraverso indagini 2DE accoppiate a spettrometria di massa MALDI-TOF e TOF/TOF.

Risultati. Dopo analisi statistica ($p < 0.05$ per valori volumetrici > 3500 ppm), sono stati identificati un totale di 54 differenti spot proteici, 22 per la membrana FX80 e 32 per CTA. Tra le proteine presenti, alcune sono ritenute su entrambi i dializzatori, mentre solo per l'helixone si segnalano una variante dell'amiloide correlata alla proteina sierica SAA, la catena A dell'emoglobina umana e la catena beta delle globine. Al contrario, la catena A dell'apolipoproteina umana, l'apolipoproteina A IV, la proteina IGHG1 e la catena leggera dell'immunoglobulina sierica, sono state esclusivamente riscontrate sulle membrane CTA. La quantizzazione delle proteine adsorbite non differiva tra le 2 membrane.

(segue)