

# Effetti della atorvastatina nell'insufficienza renale acuta ischemica del ratto anziano

A. Pisanì<sup>1</sup>, F. Uccello<sup>1</sup>, A. Cesaro<sup>1</sup>, N. Comi<sup>2</sup>, F. Mirenghi<sup>1</sup>, V. Serio<sup>1</sup>, M. Sabbatini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedre di Nefrologia Medica, Università Federico II, Napoli ed <sup>2</sup>Università degli Studi della Magna Graecia a Catanzaro

## Riassunto

**Premesse.** I ratti anziani (O) hanno una maggiore suscettibilità all'ischemia renale rispetto ai giovani (Y), che regredisce dopo somministrazione di arginina. Poiché le statine sono in grado di aumentare la produzione di ossido nitrico, scopo dello studio era di valutare se il pre-trattamento dei ratti con atorvastatina (ATO, 10 mg/kg per 12 giorni) aveva effetti positivi sulla IRA ischemica nel ratto anziano.

**Metodi.** Studi di clearance erano realizzati 24 ore dopo l'ischemia in 6 gruppi di ratti (n=6 in ogni gruppo) sia giovani (Y) che anziani (O): ratti controllo (Gruppi CON), ratti con ischemia non trattati (Gruppi IRA), e ratti con IRA pretrattati con ATO (Gruppi ATO+IRA).

**Risultati.** L'ischemia determinava una più marcata caduta del GFR in O-IRA che in Y-IRA (-80% e -63% vs rispettivo CON,  $p<0.001$ ). In entrambi i Gruppi la caduta di GFR era secondaria alla vasocostrizione renale e la conseguente caduta del flusso plasmatico renale. Nei ratti giovani, non vi erano differenze nel GFR tra Gruppo IRA Gruppo ATO+IRA; nel Gruppo O-ATO+IRA, invece, il pretrattamento con la statina determinava una discreta protezione funzionale renale rispetto al Gruppo IRA (GFR, +100% O-ATO+IRA vs O-IRA,  $p<0.05$ ), attraverso la riduzione delle resistenze vascolari renali. L'escrezione dei nitrati urinari aumentava in corso di IRA solo nei ratti Y-IRA (+57% vs CON), ma risultava immo modificata in O-IRA; la somministrazione di ATO non modificava l'escrezione di nitriti nei giovani, ma determinava un marcato aumento di nitriti negli anziani (+104% vs O-IRA,  $p<0.05$ ).

**Conclusioni.** Questo studio suggerisce che il trattamento con ATO migliora la risposta renale all'ischemia nel ratto anziano attraverso un meccanismo che è, almeno in parte, dipendente dall'Ossido Nitrico.

*PAROLE CHIAVE: Atorvastatina, Insufficienza renale acuta, Ischemia, Ratto, Invecchiamento*

## Effects of atorvastatin on ischemic acute renal failure in aging rats

**Background.** Aging (O) rats have a greater susceptibility to renal ischemia than young (Y) rats due to an endothelial dysfunction partially reversed by exogenous administration of L-Arginine. Since statins are able to increase nitric oxide (NO) production, aim of the study was to evaluate whether pre-treatment with atorvastatin (ATO, 10 mg/kg/day for 12 days), had positive effects on ischemic acute renal failure (ARF) of aging rats.

**Methods.** Renal clearance studies (inulin) were performed 24 hours after ischemia in 6 Groups (n=6 in each Group) of both Y- and O-rats: control rats (CON), untreated rats with ARF (Groups IRA), and rats with ARF but pretreated with ATO (Groups ATO+IRA).

**Results.** Renal ischemia determined a sharper decrease in GFR of Group O-IRA than Y-IRA (-80% and -63% vs respective CON, both  $p<0.001$ ). In both Groups the fall in GFR was secondary to renal vasoconstriction and the consequent

reduction in renal plasma flow. Pre-treatment with ATO did not modify GFR in Group Y-ATO+IRA, but was able to determine a marked rise in GFR of rats of O-ATO+IRA Group (+100% vs O-IRA), through a reduction in renal vascular resistances. Induction of ARF greatly enhanced nitrate excretion in Group Y-IRA, but slightly affected Group O-ARF. Administration of ATO did not modify nitrite excretion in Y rats, whereas it was able to increase nitrate excretion in O-ATO+ARF rats (+111% vs O-IRA).

**Conclusion.** Pre-treatment with ATO is able to improve the renal response to ischemia in aging rats, through a mechanism which likely is NO-dependent. (G Ital Nefrol 2002; 19: 534-9)

**KEY WORDS:** Atorvastatin, Acute renal failure, Ischemia, Rat, Aging