

DIALISI PERITONEALE

Comparing the incomparable: Hemodialysis versus peritoneal dialysis in observational studies*Foley RN*

Perit Dial Int 2004; 24: 217-21.

Analizza la difficoltà di avere popolazioni simili all'inizio sia per caratteristiche che per numerosità e suggerisce alcuni possibili metodi per ovviare a queste differenze (propensity score, tecniche multivariate, analisi di coppie matchate).

Altro punto importante è la definizione del tempo zero, ossia l'inizio dell'osservazione che può influenzare notevolmente i risultati qualora o trattamenti differiscano nella fase più precoce.

La definizione dell'end-point, ma soprattutto di quei cambiamenti che possono far considerare i pazienti come persi di vista è un altro elemento capace di alterare le conclusioni dello studio così come l'impostazione dell'analisi come "storica" o "intention-to-treat".

Il mantenimento della proporzionalità del rischio tra due popolazioni confrontate è elemento necessario per l'esecuzione dell'analisi di Cox, specie quando si consideri che il rischio può variare nel tempo.

Infine sono sottolineate le difficoltà di confronto di sottogruppi, i possibili errori derivanti da importanti differenze della loro numerosità e le possibili interazioni tra diversi fattori di rischio.

Commento: È un lavoro di metodologia, importante non solo per la Dialisi Peritoneale e l'Emodialisi che andrebbe letto da chiunque voglia paragonare l'effetto di due terapie con osservazioni prolungate nel tempo. L'applicazione dei suggerimenti di questo articolo può evitare conclusioni errate.

Impact of fill volume on peritoneal clearances and cytokine appearance in peritoneal dialysis*Paniagua R, Ventura Mde J, Rodriguez E, Sil J, Galindo T, Hurtado ME, Alcantara G, Chimalpopoca A, Gonzalez I, Sanjurjo A, Barron L, Amato D, Mujais S*

Perit Dial Int 2004; 24 (2): 156-62.

È un lavoro che analizza gli effetti dell'incremento del volume di riempimento peritoneale sulla capacità depurante ed ultrafiltrante del peritoneo e sulla produzione di citochine peritoneali.

Metodologia: Tredici pazienti in CADP utilizzano 3 diversi volumi di riempimento (2, 2.5 e 3 litri) per un test singolo con una soluzione contenente 1.5 g/dL di glucosio. Albumina marcata è stata usata per definire le variazioni del volume intraperitoneale. Sono stati misurati: cinetica di urea, creatinina, beta2-microglobulina albumina IgG e transferrina, UF netta, assorbimento del fluido e pressione intra-addominale.

I volumi infusi sono stati rapportati alla superficie corporea.

Conclusioni: All'aumento del volume di riempimento si assiste ad un aumento del 20 e 56% della clearance dell'urea e del 14 e 30% di quella della creatinina, mentre invariate sono quelle di beta2-micro, transferrina ed IgG.

In contrasto con precedenti lavori, gli Autori trovano che l'incremento del volume si associa ad aumento dell'ultrafiltrazione netta, verosimilmente per un più duraturo mantenimento del gradiente osmotico.

Elemento di novità importante è che si dimostra un aumento significativo delle citochine peritoneali (IL-6 e TNF α) con i volumi maggiori, senza cambiamento delle loro concentrazioni plasmatiche. Il loro peso molecolare e l'assenza di cambiamenti nelle concentrazioni delle altre macromolecole studiate suggeriscono un incremento della produzione locale.

Limiti dello studio: analizza solo 13 pazienti su ciascuno dei quali è eseguito un solo test con i vari volumi.

Commento: Va sicuramente verificato il dato di incremento del volume di UF all'aumento del volume di riempimento riportato dagli autori ed in disaccordo con dati precedenti.

L'incremento della concentrazione delle citochine peritoneali deve essere attentamente considerato quando si voglia incrementare l'efficacia depurativa aumentando il volume intraperitoneale. I rischi di un importante effetto pro-infiammatorio ed il possibile danno sul peritoneo vanno infatti tenuti in attenta considerazione.

Patient ratings of dialysis care with peritoneal dialysis vs hemodialysis

Rubin HR, Fink NE, Plantinga LC, Sadler JH, Kliger AS, Powe NR
JAMA 2004; 291 (6): 697-703.

Considerando che nel breve termine l'emodialisi e la dialisi peritoneale offrono risultati sovrapponibili l'esperienza dei pazienti è sicuramente un fattore importante nella scelta tra le due metodiche. Rubin et al nell'ambito di uno studio nazionale, che interessava pazienti all'inizio del trattamento dialitico (=incidenti) negli Stati Uniti, hanno valutato un questionario sulla soddisfazione di 656 pazienti, compilato in media dopo 7 settimane dall'inizio della dialisi.

Il questionario comprendeva 3 valutazioni complessive e 20 valutazioni di aspetti specifici del trattamento. La percentuale dei pazienti che hanno valutato come eccellente il trattamento loro offerto era molto più alta in dialisi peritoneale (85%) rispetto all'ED (56%). Il vantaggio a favore della DP veniva osservato anche con l'analisi multivariata che permetteva di "aggiustare" i dati per i principali fattori confondenti (età, razza, livello di scolarità, occupazione, distanza dal centro, essere o non essere coniugato).

Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: Generic and disease specific measures

Wu AW, Fink NE, Marsh-Manzi JV, Meyer KB, Finkelstein FO, Chapman MM, Powe NR
J Am Soc Nephrol 2004; 15 (3): 743-53.

È uno studio di osservazione su un campione di 698 pazienti in ED e 230 in DP arruolati tra il 1995 e il 1998 in 81 centri dialisi degli Stati Uniti. I pazienti erano incidenti (=nuovi ingressi in dialisi). Obiettivo dello studio era di confrontare la qualità di vita percepita dai pazienti nelle due modalità di trattamento. La qualità di vita è stata valutata col questionario SF 36 che prende in esame aspetti generali sia fisici che psicologici e con un questionario sviluppato per valutare in modo più specifico l'impatto della dialisi. Nell'insieme la qualità di vita è risultata sovrapponibile con le due metodiche e lo studio non conferma quindi il vantaggio per la DP osservato in precedenti studi su popolazioni più piccole. Per alcuni aspetti specifici delle metodiche sono emerse differenze che possono essere utili nel momento della scelta dei pazienti. In particolare la DP è superiore per i problemi legati al lavoro, l'ED lo è per la qualità del sonno.

A randomized clinical trial with a 0.6% amino acid/ 1.4% glycerol peritoneal dialysis solution

Van Biesen W, Boer W, De Greve B, Dequidt C, Vijt D, Faict D, Lameire N
Perit Dial Int 2004; 24: 222-30.

Il lavoro analizza i risultati ottenibili con una soluzione dialitica peritoneale che utilizza come agenti osmotici sia aminoacidi sia glicerolo, per ovviare ai noti effetti negativi del glucosio e migliorare lo stato nutrizionale.

Metodologia: studio randomizzato prospettico eseguito in 5 pazienti con una durata di 3 mesi. Paragona uno schema classico (due sacche da 2.27+1 di poliglucosio+1 con glucosio) alla nuova soluzione (2 sacche della nuova soluzione+1 poliglucosio+1 con glucosio)

Conclusioni: La nuova soluzione ha permesso di ottenere una ultrafiltrazione simile a quella della soluzione di glucosio al 2.27%, ma riducendo il carico di glucosio; la sua maggior biocompatibilità sembra suggerita da un aumento delle concentrazioni di CA125 nell'effluente peritoneale.

Le concentrazioni plasmatiche di varie sostanze utilizzate per la valutazione clinico-laboratoristica in DP sono rimaste invariate. L'assorbimento degli aminoacidi è compreso tra 82 e 100% in 4 ore.

Limiti dello studio: solo 5 pazienti sono stati esaminati ed il periodo di osservazione è troppo breve.

Gli Autori stessi concludono che è necessaria un'osservazione maggiore per poter trarre conclusioni definitive su efficacia e sicurezza.

Commento: È un ulteriore tentativo di migliorare la biocompatibilità delle soluzioni per DP, evitando l'uso del glucosio e cercando di influenzare positivamente lo stato nutrizionale grazie all'aggiunta di aminoacidi. L'idea è interessante ma la sua attuabilità potrà essere confermata solo da studi su una popolazione più vasta, per un periodo più lungo e valutando gli indici di infiammazione peritoneale.

EMODIALISI E TRATTAMENTI SOSTITUTIVI

Survival differences between peritoneal dialysis and hemodialysis among “large” ESRD patients in the United States

Stack AG, Murthy BVR and Molony DA

Kidney Int 2004; 65: 2398-408.

Questo studio si pone l'obiettivo di valutare se vi siano differenze nella sopravvivenza dei pazienti sottoposti ad emodialisi (HD) ed a dialisi peritoneale (PD) in relazione alla conformazione corporea, espressa come Body Mass Index (BMI). Vengono usati i dati dell'United States Renal Data System (USRDS), prendendo in considerazione 134.728 pazienti che avevano iniziato la terapia sostitutiva tra il maggio 1995 ed il luglio 1997. Su tali pazienti, osservati per un periodo medio di follow-up di 12 mesi, è stata valutata la sopravvivenza in relazione alla metodica dialitica adottata, al BMI ed alla presenza di diabete, aggiustando l'analisi per l'età, il genere, la razza, i livelli di pressione arteriosa, la presenza di disturbi cardiovascolari, il fumo, il grado di anemia e lo stato funzionale (capacità di camminare e di badare a se stessi). I risultati di questa analisi hanno mostrato che nella popolazione dialitica generale la mortalità era maggiore nei pazienti con un più basso BMI (< 20.9 kg/m²); inoltre, soltanto nei pazienti sottoposti ad HD, si riscontrava una diminuzione della mortalità tra i pazienti con BMI maggiore (>30 kg/m²). Confrontando le metodiche dialitiche è stato evidenziato, inoltre, che nei diabetici il rischio di morte era maggiore nei pazienti sottoposti a PD con BMI > 23.5 kg/m², mentre nei non diabetici il rischio di morte associato a PD diventava significativo solo con BMI > 30 kg/m². In entrambe le categorie di pazienti il rischio era correlato con la durata della dialisi. Dall'analisi dei risultati si può concludere che, a differenza dei pazienti in HD, nei quali si riscontra una minor mortalità associata a una maggiore massa corporea, i pazienti in PD non mostrano alcun effetto benefico associato all'alto BMI. La massa corporea è, dunque, uno dei fattori da prendere in considerazione nel momento in cui si sceglie la modalità dialitica da adottare per i pazienti che hanno la necessità di iniziare il trattamento sostitutivo.

How to manage the renal patient with coronary heart disease: The agony and the ecstasy of opinion-based medicine

Herzog CA

J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2556-72.

Dopo una presentazione dell'aspetto epidemiologico della malattia cardiovascolare, cardiopatia ischemica (CI) in particolare, nella popolazione dialitica, l'Autore considera criticamente l'approccio usualmente adottato in questi pazienti sia in termini diagnostici che terapeutici. L'outcome negativo, risulta infatti spesso conseguente a situazioni di sottodiagnosi (eventi pauciasintomatici non correttamente interpretati), e/o di sotto-trattamento (eccessivo timore del rischio emorragico con esclusione dai programmi chirurgici, esclusione dai trial). Diversi “tranelli”, rilevabili sia nella diagnosi che nel trattamento dell'infarto miocardico acuto nel paziente dializzato possono almeno parzialmente giustificare una mortalità così elevata. Lo stesso uso dei farmaci cardioprotettori, antiaggreganti e β -bloccanti innanzitutto, soprattutto nel paziente già sottoposto a by-pass o a dilatazione percutanea +/- stent, è spesso influenzato più da pratiche empiriche che da reali e documentate evidenze, con inevitabile aumentato rischio di recidiva di eventi coronarici acuti. La diagnostica strumentale per immagini, se solo scintigrafica, può alterare le decisioni terapeutiche per la scarsa sensibilità nello svelare un'ischemia inducibile, e la coronarografia dovrebbe invece essere effettuata di fronte ad ogni difetto perfusionale reversibile. Il messaggio dell'Autore è perciò per un atteggiamento aggressivo nella diagnosi, nel trattamento e nella prevenzione della CI nei pazienti in dialisi.

Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study

Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey, As; HEMO Study Group

Kidney Int 2004; 65: 2380-9.

L'HEMO study è il più ampio trial randomizzato cui siano stati sottoposti pazienti emodializzati cronici, nell'intento di valutare l'effetto della dose dialitica e delle membrane ad alto flusso sulla sopravvivenza di tali pazienti. Lo scopo dell'analisi qui riportata è valutare, nei pazienti partecipanti all'HEMO study, la prevalenza di disturbi cardiaci al controllo basale e durante

il follow-up ed esaminare l'associazione tra cardiopatia di base ed insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari. I risultati ottenuti su 1846 pazienti in trattamento dialitico cronico, dopo un follow-up medio di 2.84 anni, hanno evidenziato che: 1) al controllo basale la prevalenza di disturbi cardiovascolari era molto alta (80%), 2) il disturbo più frequente era la cardiopatia ischemica (61.5% dei decessi per cause cardiache), 3) la presenza di cardiopatia all'inizio dello studio era un forte fattore di rischio sia per la mortalità totale (end-point primario) che per la mortalità cardiaca (end-point secondario), 4) aumentando la dose dialitica non si otteneva alcun effetto su nessuno degli end-points mentre usando membrane ad alto flusso si riduceva la mortalità per cause cardiache senza modificazioni della mortalità totale. Dall'analisi di questo studio si può concludere che la mortalità cardiovascolare è un fattore chiave nel determinare la prognosi dei pazienti emodializzati (da solo giustifica circa il 40% dei decessi) e che probabilmente gli interventi terapeutici dovrebbero concentrarsi sulla prevenzione e sulle fasi precoci della cardiopatia, dato che, una volta manifestatasi, la patologia cardiaca sembra poco modificabile da parte di ulteriori interventi, come l'incremento della dose dialitica e l'utilizzo di membrane ad alto flusso.

Predicting 1 year mortality in an outpatient haemodialysis population: A comparison of comorbidity instruments

Miskulin DC, Martin AA, Brown R, Fink NE, Coresh J, Powe NR, Zager PG, Meyer KB, Levey AS, and the Medical Directors of Dialysis Clinic.
Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 413-20.

Gli Autori di questo studio prospettico multicentrico si proponevano di confrontare l'accuratezza di 4 diversi indici di comorbidità (ICED, Charlson, Wright-Khan e Davies) nel predire la mortalità ad 1 anno in un'ampia popolazione di emodializzati. Lo studio è stato condotto su 2400 pazienti, 40% dei quali incidenti, di 4 diversi Centri americani. Le capacità predittive di ogni modello sono state valutate con l'area sottesa (AUC) alle curve ROC. Mentre emergeva una differenza a favore dell'ICED nella correlazione fra comorbidità e mortalità, cioè nella capacità di assegnare uno score più alto ai soggetti con outcome negativo, le performance dei 4 modelli nel predire la mortalità ad 1 anno non erano invece significativamente diverse (AUC: ICED 0.77, Charlson 0.75, Wright-Khan 0.75, Davies 0.74). Aggiungendo età, razza e albumina l'accuratezza aumentava, ma nel complesso questa risultava comunque bassa. Anche nel confronto fra incidenti e prevalenti non emergevano differenze. Gli Autori concludono perciò che: a) tra i vari indici, l'ICED ha mostrato una buona affidabilità, ma il suo uso routinario è difficoltoso perché richiede tempo; b) gli strumenti di valutazione della comorbidità, da soli o in combinazione, non sono sufficientemente accurati per giustificarne il loro uso isolato nel clinical decision making.

IPERTENSIONE E RISCHIO CV

Dietary sodium restriction rapidly improve large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension

Gates Ph E, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR
Hypertension 2004; 44: 35-41.

L'importanza della pressione arteriosa sistolica (PAS) come fattore predittivo di eventi cardiovascolari ha ricevuto numerose conferme. Gli AA di questo articolo richiamano l'attenzione sull'importanza del ridotto apporto sodico nel trattare la PAS e la ridotta compliance dei grossi vasi arteriosi che ne è, spesso, alla base.

Dodici pazienti con PAS elevata (grado 1), non trattati farmacologicamente, venivano sottoposti al seguente disegno sperimentale. Dopo aver eliminato il sodio dalla dieta i pazienti assumevano in doppio cieco, e in cross over randomizzato, un certo numero di capsule contenenti alternativamente un placebo o cloruro di sodio slow release per quattro settimane. Veniva misurata l'apporto sodico mediante raccolta urine 24 ore. L'apporto basale era di 135 mmol/die, si riduceva a 52 mmol/die nella fase di basso sodio, tornava a 140 mmol /die con la supplementazione. Veniva misurata la PAS supina (office), PAS ambulatoriale 24 ore, la compliance carotidea mediante ecodoppler. Dopo 2 settimane di dieta iposodica si aveva una riduzione della PAS office di 12 mmHg ($p < 0.01$) della PAS 24 ore di 6 mmHg ($p > 0.01$) ed aumento della compliance carotidea del 46% ($p < 0.001$). La riduzione della PAS correleva bene con l'aumento della compliance carotidea ($r = 0.8$; $p < 0.01$).

Electrocardiographic strain pattern and prediction of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients

Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS, Jern S, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Julius S, Snapinn S, Dahlof B for the LIFE Study Investigators
Hypertension 2004; 44: 48-54.

L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è un ben documentato fattore di rischio cardiovascolare. Lo Strain (sovraccarico) è uno dei segni che portano alla diagnosi elettrocardiografia di IVS ed è definito come il puntare in basso del segmento ST con onda T invertita. Gli AA di questo articolo, utilizzando i dati dello studio LIFE, hanno esplorato con successo l'ipotesi che lo strain sia un fattore indipendente di rischio cardiovascolare.

Gli AA hanno analizzato a tal scopo, i dati degli 8854 partecipanti dei quali 1035 presentarono un evento cardiovascolare maggiore. Dopo aver corretto per vari fattori di rischio cardiovascolare (età, genere, razza, diabete, storia di malattia cardiovascolare, fumo, rapporto albuminuria/creatininuria, colesterolo totale ed HDL, BMI, pressione arteriosa basale, variazioni pressorie durante il follow-up), per il tipo di terapia (atenololo verso losartan) e per gli altri criteri ECG di IVS (Indice di Sokolow-Lyon ed indice di Cornell) essi dimostrano che lo strain rimane un predittore significativo di mortalità cardiovascolare (CV) (HR 1.53; 95% CI 1.18-2.00), di infarto (HR 1.55; 95% CI 1.16-2.06) e di un end-point composito di mortalità CV, infarto fatale e non fatale, stroke (HR 1.33; 95% CI 1.11-1.59). Lo studio riveste un certo interesse per il clinico, data la facilità con cui lo strain può essere identificato.

NEFROLOGIA CLINICA

Transvascular lipoprotein transport in patients with chronic renal disease

Jensen TK, Nordestgaard BG, Feldt-Rasmussen B, Jensen KS, Jensen JS
Kidney Int 2004 Jul; 66(1): 275-80.

Lo studio dimostra che il trasporto transvascolare delle LDL può essere aumentato nei pazienti diabetici con insufficienza renale cronica, suggerendo un aumento del flusso di lipoproteine attraverso la parete arteriosa.

Questa variazione era improbabile che fosse causata da una alterata espressione del recettore epatico delle LDL o da glicosilazione delle LDL nel paziente diabetico. Un analogo meccanismo non è operante nei pazienti non-diabetici con insufficienza renale cronica.

Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: The GRACE study

Spencer FA, Allegrone J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, Mehta RH, Brieger D; GRACE Investigators
Ann Intern Med 2004 Jun 1; 140(11): 857-66.

19.537 pazienti con sindrome coronarica acuta erano arruolati nello studio con l'obiettivo di valutare l'associazione fra precedente e precoce (in-hospital) terapia con statina e la presentazione e l'outcome di una sindrome coronarica acuta.

La conclusione era che la terapia con statina può modulare i precoci processi fisiopatologici nel paziente con sindrome coronarica acuta.

NEFROLOGIA PEDIATRICA

Renoprotection by ace inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome

Van Dick M, Proesmans W

Pediatric Nephrology 2004; 19: 688-90.

Cinque pazienti con grave sindrome emolitico-uremica sono stati seguiti per 10-18 anni.

A causa della presenza di proteinuria, ipertensione arteriosa e ridotta funzione glomerulare essi hanno ricevuto Captopril (2 casi), Enalapril (3 casi) o ambedue (1 caso) per 8-15 anni. La pressione arteriosa si è normalizzata e la proteinuria si è ridotta in tutti. Il filtrato glomerulare è migliorato in 3 pazienti e si è ridotto moderatamente in 2. Quattro dei 5 pazienti hanno raggiunto l'età adulta con peso, statura, pressione arteriosa e creatinina sierica nei limiti della norma. All'ultimo controllo, la proteinuria mediana era di 220 mg/24 ore (range 0-310) e il filtrato glomerulare era di 56 mL/min/1.73 m² (range 40-127).

Questo studio a lungo termine indica un effetto renoprotettivo degli inibitori dell'enzima di conversione nei pazienti con sequelle dopo sindrome emolitico-uremica.

SCIENZE DI BASE E FISILOGIA

Exogenous PDGF-D is a potent mesangial cell mitogen and causes a severe mesangial proliferative glomerulopathy

Hudkins KL, Gilbertson DG, Carling M, Taneda S, Hughes SD, Holdren MS, Palmer TE, Topouzis S, Haran AC, Feldhaus AL, Alpers CE

J Am Soc Nephrol 2004; Feb 15: 286-98.

La famiglia del platelet-derived growth factor (PDGF) è composta da almeno 4 componenti, PDGF-A, -B, -C e -D. Tutte le 4 isoforme sono trasdotte attraverso due recettori finora identificati, i recettori α e β , costitutivamente espressi nel rene e attivati in patologie specifiche. È noto come il PDGF eserciti un ruolo centrale nella regolazione della proliferazione mesangiale. Al contrario, vi sono poche informazioni sul ruolo delle isoforme -C e -D nella induzione del danno renale. In questo studio sono stati allestiti e iniettati nel topo costrutti adenovirali codificanti per PDGF-B, -C e -D. I topi con elevati livelli circolanti di PDGF-D sviluppavano una forma grave di glomerulopatia mesangiale proliferativa, caratterizzata da glomeruli ingranditi e un notevole incremento della cellularità mesangiale. I topi che iperesprimevano PDGF-B presentavano una forma proliferativa più lieve, mentre i topi iperesprimevano PDGF-C e quelli che ricevevano il solo adenovirus non inducevano effetti misurabili. La mitogenicità del PDGF-D e -B veniva confermata in vitro, con stimolazione della incorporazione di ³H-timidina in cellule mesangiali umane in coltura sovrapponibile per le isoforme -B, -C e -D, mentre PDGF-A non aveva effetti proliferativi. Queste osservazioni sottolineano il ruolo del recettore PDGF- β e dimostrano che il PDGF-D è un mediatore principale della proliferazione mesangiale. Infine, questo approccio sperimentale ha consentito di identificare un valido modello di glomerulopatia mesangiale proliferativa e dei relativi meccanismi di risoluzione.

TRAPIANTO

Pro-and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation

Guba M, Graeb C, Jauch K-W, and Geissler EK

Transplantation 77; N 12; 2004: 1777-82.

Il rischio neoplastico connesso con l'uso di farmaci immunosoppressori ha sempre rappresentato una delle principali preoccupazioni nella gestione clinica dei pazienti con trapianto di rene.

In questo articolo gli autori analizzano il problema della neoplasia post-trapianto considerando non la semplice incidenza delle neoplasie bensì i meccanismi di azione pro o antineoplastico dei diversi farmaci ottenuti in studi sperimentali e nell'uomo. Da questa analisi emerge una azione pro-neoplastico degli inibitori della calcineurina (Ciclosporina e Prograf). Questo effet-

to si esplicherebbe attraverso una eccessiva produzione di specifiche citochine il cui effetto sarebbe quello di favorire la crescita della neoplasia più che la sua comparsa. Gli autori si soffermano poi sui possibili meccanismi con cui la Rapamicina esplica un effetto antineoplastico, come emerso dalle recenti esperienze cliniche. L'analisi degli autori si conclude valutando l'effetto pro o antineoplastico dell'FTY 720, dell'Azatioprina e del Micofenolato Mofetile. Da questa analisi emerge che è sempre più vicina la possibilità di elaborare protocolli immunosoppressivi privi di rischio neoplastico.

Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: Results from five multicenter studies

Mathwe T, Kreis H and Friend P

Clin Transplant 2004; 18: 446-9.

Una delle proprietà più interessanti del Sirolimus è la sua supposta azione antineoplastica. Questa ipotesi deriva da studi sperimentali e da valutazioni cliniche. In questo articolo vengono riassunti i dati relativi all'incidenza di neoplasia, a due anni dal trapianto, ottenuti in 1981 pazienti trattati con Sirolimus nell'ambito di 5 diversi trial clinici svoltisi in Canada, USA, Australia ed Europa. Questo studio conferma una minore incidenza di neoplasia nei pazienti trattati con Sirolimus. Questo effetto è risultato già evidente nei casi in cui il Neoral veniva associato al Sirolimus anziché al placebo, ma diventava ancora più manifesto quando il Sirolimus veniva utilizzato senza Neoral. L'analisi ha considerato soprattutto la comparsa di neoplasie cutanee, ma anche di linfomi e neoplasie solide.

UREMIA

The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance

Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Moe OW, Sakhaee K

Kidney Int 2004; 65: 386-92.

I pazienti con calcolosi renale di acido urico presentano caratteristiche cliniche compatibili con l'esistenza di una condizione di insulino-resistenza, cioè sovrappeso, ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia, iperuricemia e intolleranza al glucosio. Il principale fattore patogenetico della nefrolitiasi di acido urico è rappresentato dall'iperacidità urinaria, che aumenta da concentrazione di acido urico indissociato, e perciò insolubile, portando alla formazione di calcoli di acido urico o misti con ossalato di calcio. L'ipotesi di una associazione tra insulina resistenza e basso pH urinario è stata valutata in questo interessante studio utilizzando la tecnica del clamp iperinsulinemico. Nei soggetti normali di controllo una ridotta sensibilità all'insulina si correlava con ridotti valori di pH delle urine. I pazienti con calcolosi di acido urico mostravano insulino-resistenza e l'iperinsulinemia acuta si associava a valori superiori di pH, ammonio e citrato urinari. Gli Autori concludono che ridotti valori urinari di pH ammonio e citrato possono essere espressione di insulino-resistenza, che si associa quindi ad aumentato rischio di calcolosi renale in particolare di acido urico. Questi dati sono in accordo con l'ipotesi che la nefrolitiasi di acido urico possa essere inclusa tra le manifestazioni della sindrome da insulino-resistenza, come studi epidemiologici avevano già suggerito.

Translational upregulation of folate receptors is mediated by homocysteine via RNA-heterogeneous nuclear ribonucleoprotein E1 interactions

Antony A, Tang YS, Khan RA, Biju MP, Xiao X, Li QJ, Sun XL, Jayaram HN, Stabler SP

J Clin Invest 2004; 113: 285-301.

L'ingresso dei folati nelle cellule è mediato da recettori, ed il numero dei recettori espressi sulle cellule diminuisce o aumenta in risposta alla replezione o deplezione di folati, rispettivamente, con un meccanismo finora sconosciuto. In questo lavoro, vengono descritti una serie di studi sulla regolazione della sintesi dei recettori per i folati a livello cellulare, e per la prima volta viene stabilito un ruolo chiave per l'omocisteina. In particolare, il meccanismo seguente è stato dimostrato su cellule in coltura: il deficit di folati inattiva la metionina sintasi con accumulo di omocisteina. L'omocisteina determina l'aumento della sinte-

si dei recettori dei folati con un meccanismo complesso a livello translazionale, che implica l'aumento dell'interazione tra mRNA ed una proteina nucleare, critico per la sintesi. La replezione di folati riattiva la metionina sintasi, e l'omocisteina si riduce per rimetilazione a metionina. La metionina non ha effetti sull'interazione tra RNA e proteina nucleare e si ha così riduzione nella sintesi dei recettori dei folati. Nella replezione di tipo farmacologico, invece, con folati ad alte dosi, c'è un effetto indipendente dei folati nel ridurre l'interazione, dovuta all'omocisteina, tra RNA e proteina nucleare contribuendo alla "down-regulation" dei recettori dei folati. Tutto questo è importante, perché ancora poco si conosce sulle cause e sugli effetti sia dell'iperomocisteinemia, anche nell'uremia, sia della terapia farmacologica con folati. Sappiamo che l'iperomocisteinemia ha conseguenze a livello genico, almeno nell'uremia, e sappiamo adesso che anche la terapia con folati ha effetti a questo livello, che sono mediati dall'omocisteina. Ulteriori studi saranno necessari per chiarire queste interazioni e gli effetti della terapia farmacologica con folati.

A systematic evaluation of bioelectrical impedance measurement after hemodialysis session

Di Iorio B, Scalfi L, Terracciano V, Bellizzi V
Kidney Int 2004; 65: 2435-40.

La analisi bioimpedenziometrica (BIA) è una metodica semplice, rapida, non invasiva che valuta alcune proprietà elettriche dell'organismo umano che sono denominate Resistenza, Reattanza, e Angolo di fase. Grazie a formule che includono tali variabili e le caratteristiche generali dell'individuo è possibile stimare il contenuto totale di acqua e di massa magra di soggetti sani e in diverse patologie. Per ottenere risultati attendibili è necessario che l'esame venga fatto in condizioni ben standardizzate per quanto riguarda le procedure della metodica e, di particolare importanza per il paziente in dialisi, sono le condizioni di idratazione del paziente. Nonostante sia ormai corposa la letteratura inerente alla BIA nei pazienti in trattamento dialitico, non c'è accordo sul momento ideale in cui fare i rilievi BIA nei pazienti emodializzati. Sono stati studiati 27 pazienti con BIA singola-frequenza prima dell'ultima emodialisi settimanale, immediatamente dopo, a 15, 30, 60, 90, 120 minuti dopo la fine dialisi; a 24, 48, 68 ore dopo la dialisi. I dati presentati dagli autori indicano che c'è una ampia fluttuazione dei dati BIA, con valori più elevati nel dopo dialisi, essi però sono costanti e altamente riproducibili nei 120 minuti seguenti la seduta dialitica e cioè in condizioni di "peso secco". È utile ricordare che i rilievi venivano fatti dopo la terza dialisi della settimana e che i pazienti non assumevano acqua e cibo durante il periodo di studio. Pertanto il periodo migliore per i rilievi BIA sono i 120 minuti seguenti la dialisi.