

EMODIALISI

Variable pump flow-based doppler ultrasound method: A novel approach to the measurement of access flow in hemodialysis patients

Lin C-C, Chang C-F, Chiou H-J, Sun Y-C, Chiang S-S, Lin M-W, Lee P-C, Yang W-C
J Am Soc Nephrol 2005; 16: 229-36.

La diminuzione del flusso (Qa) dell'accesso vascolare dei pazienti emodializzati è un predittore importante di trombosi o di cattivo funzionamento dell'accesso stesso. È stato sviluppato un metodo per determinare il Qa basato sulle variazioni del segnale Doppler tra gli aghi arteriosi e venosi a differenti flussi della pompa sangue. La combinazione di questa tecnica con l'analisi spettrale del Duplex Doppler ha dato luogo allo variable pump flow-based Doppler ultrasound method (VPFDUM). Questo studio si propone di comparare la riproducibilità e le correlazioni di 3 metodi usati per la misurazione del Qa: il VPFDUM, il metodo a diluizione di ultrasuoni (UDM) ed il Doppler ultrasound method convenzionale (CDUM) in 55 pazienti emodializzati. Sia la riproducibilità del VPFDUM che la correlazione tra VPFDUM e UDM furono buone.

In conclusione, questo studio dimostra che VPFDUM è un metodo non invasivo accurato ed affidabile per la misurazione del Qa.

Frequency of sit-down patient care rounds, attainment of clinical performance targets, hospitalization and mortality in hemodialysis patients

Plantinga LC, Fink NE, Jaar BG, Sadler JH, Coresh J, Klag MJ, Levey AS, Powe NR
J Am Soc Nephrol 2004; 15: 3144-53.

La discussione collegiale da parte del team (Nefrologi, Infermieri Professionali, Tecnici di dialisi, Assistenti sociali, Dietisti) dei problemi clinici a breve o a lungo termine dei singoli pazienti emodializzati (sit-down patient care rounds) può influenzare in maniera positiva gli outcome. Scopo dello studio fu quello di verificare se tale pratica era in grado di migliorare gli outcome in una coorte di 644 pazienti in 75 centri dialisi statunitensi. Sit-down rounds furono condotti con una cadenza mensile od ancora più frequente in 36 centri dialisi su 75, e quindi in 287 pazienti su 644. I sit-down rounds più frequenti furono associati ad una maggiore probabilità di raggiungere i target di performance clinica (ad esempio valori normali di albuminemia), ad una minore probabilità di essere ospedalizzati, ad un numero inferiore di giorni di ospedalizzazione e ad un rischio diminuito di morte.

In conclusione, questo studio dimostra l'effetto positivo sugli outcome che può avere la discussione collegiale da parte del team dei problemi clinici a breve o a lungo termine dei singoli pazienti emodializzati.

IPERTESIONE CLINICA

Relation of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence

Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS
Hypertension 2005; 45: 28-33.

Ancora l'acido urico sul proscenio. Il lavoro citato ma anche i dati del Bogalusa Heart Study riportati nello stesso numero di Hypertension (Alper Jr, et al. Hypertension 2005;45: 34-38) e l'editoriale di Richard Johnson (Hypertension 2005; 45:18-20) richiamano l'attenzione sul rapporto tra l'uricemia e l'ipertensione arteriosa. Sundstrom et al hanno studiato la relazione tra l'incidenza ex novo di ipertensione ed i livelli di acido urico in 3329 partecipanti al Framingham Study, in partenza normotesi, senza segni di cardiopatia, insufficienza renale e gotta. Nel follow up durato 4 anni il 13.8% dei soggetti sviluppava un'ipertensione. Dividendo in quartili l'uricemia, si aveva un'incidenza di ipertensione aggiustata per età e sesso che passava dai 9.9% del primo quartile ai 15.6% del quarto quartile. Un'analisi multivariata che prendeva in considerazione oltre all'età ed al sesso anche il BMI, la presenza di diabete, il fumo, l'assunzione di alcool, la creatinina sierica, la proteinuria, il VFG, la pressione arteriosa basale e le variazioni di peso corporeo nel follow-up, mostrava che l'aumento di una deviazione standard dell'uricemia si associava ad un OR di sviluppare ipertensione di 1.17 (CI 1.02-1.33).

I risultati pur di modesto valore sul piano clinico (in realtà i valori individuali di acido urico non consentono un adeguato screening dei pazienti a rischio di sviluppare ipertensione), sono importanti dal punto di vista della patogenesi dell'ipertensione. Va infatti considerato che sono stati ottenuti con soli 4 anni di follow-up, in una popolazione senza particolari fattori di rischio, escludendo i valori patologici di acido urico e la gotta e correggendo per i comuni fattori di rischio. L'effetto dell'uricemia pur di modesta entità corrisponde pur sempre all'effetto di 5 anni di invecchiamento e merita ulteriori studi per stabilire se la relazione con l'ipertensione è causale.

Discordance of influence of hypertension on mortality and cardiovascular risk in hemodialysis patients

Takeda A, Toda T, Fujii T, Shinohara S, Sasaki S, Matsui N
Am J Kidney Dis 2005; 45: 112-8.

La saga dell'ipertensione in dialisi e i dubbi sul suo ruolo nella morbi-mortalità cardiovascolare prosegue. Questo recente articolo in parte aiuta a chiarire ma in parte aggiunge confusione al ruolo dell'ipertensione in dialisi. Gli Autori hanno seguito per 5 anni un gruppo di dializzati (164) ed hanno messo in relazione i valori pressori con gli eventi cardiovascolari e con la mortalità cardiovascolare. Durante il follow-up si sono avuti 52 eventi cardiovascolari (CV), per lo più episodi di scompenso cardiaco (32/52), e 18 morti cardiovascolari. Con l'analisi di Cox un aumento della pressione arteriosa sistolica (PAS) in predialisi, di 10 mmHg induce, dopo correzione per età, sesso e presenza di diabete, un aumento del rischio relativo di eventi CV del 23% (RR 1.23 CI 1.07-1.43) ma influenza solo marginalmente ed in maniera non statisticamente significativa la mortalità cardiovascolare.

Gli Autori concludono che l'ipertensione è un potente fattore di rischio per le malattie cardiovascolari nei pazienti in dialisi, così come avviene nella popolazione generale, e probabilmente hanno ragione. Tuttavia la mancata correzione del rapporto PAS predialitica-eventi vascolari per l'incremento di peso interdialitico potrebbe aver falsato le conclusioni: È infatti verosimile che i pazienti con maggiori incrementi abbiano sia una PAS predialitica più elevata che maggiore tendenza a soffrire di scompenso cardiaco e ciò potrebbe spiegare i risultati trovati dagli Autori.

NEFROLOGIA CLINICA

Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus (Tac) monotherapy

Duncan N, Dhaygude A, Owen J, Cairns TD, Griffith M, McLean AG, Palmer A, Taube D
Nephrol Dial Transplant 2004; 19 (12): 3062-7.

Gli autori descrivono l'outcome di 6 pazienti adulti con FSGS trattati con Tac sin dalla prima presentazione e di altri 5 pazienti adulti in remissione con Ciclosporina (Cs) convertiti a Tac con l'obiettivo di arrestare il progressivo declino della funzione renale.

Tac indusse una pronta ed efficace remissione della sindrome nefrosica nei 6 pazienti trattati sin dall'esordio. Nei 5 pazienti convertiti da Cs a Tac, tre pazienti già in remissione parziale ebbero una ulteriore riduzione della proteinuria, mentre due mantennero la condizione di remissione completa. In tutti questi 5 casi si osservò un miglioramento della funzione renale, contemporaneo con la conversione da Cs a Tac.

La conversione da Cs a TAC indica che TAC potrebbe essere un agente più potente con meno nefrotossicità.

Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis

Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE
Am J Kidney Dis 2004; 44(6): 1024-30.

La calcificazione delle arterie coronariche (CAC) correla con la severità della aterosclerosi coronarica e conseguentemente con un aumentato rischio di eventi cardiovascolari.

CAC è già presente nella fase precoce della insufficienza renale cronica (CRF); la sua prevalenza è più elevata nei pazienti con CRF che nei controlli ma minore che nei pazienti in dialisi.

La concentrazione sierica di calcio, fosforo, PTH e markers dell'infiammazione non predice la comparsa e la progressione della CAC.

NEFROLOGIA PEDIATRICA

Long-term follow-up of renal transplantation in children: A Dutch cohort study

Groothoff JW, Cransberg K, Offringa M, van de Kar NJ, Lilien MR, Davin JC, and Heymans HS
Transplantation 2004; 78: 453-60.

Esistono pochi dati sulla morbilità e la sopravvivenza complessiva a lungo termine del rene e dei pazienti sottoposti a trapianto renale in età pediatrica. Gli Autori hanno fatto uno studio a lungo termine su una coorte costituita da tutti i pazienti olandesi nati prima del 1979 e che sono giunti in insufficienza renale terminale (IRT) tra il 1972 e il 1992 ad un'età < 15 anni. Da un esame delle cartelle sono stati ottenuti dati sulla sopravvivenza del rene trapiantato e sui determinanti dell'evoluzione dei pazienti. Lo stato di salute è stato valutato mediante un esame "cross-sectional" dei pazienti sopravvissuti.

Risultati: 397 trapianti sono stati effettuati in 231 pazienti dei quali 25 sono deceduti con un rene funzionante. Le cause di morte principali sono state quelle vascolari. La sopravvivenza dei reni trapiantati a 5, 10, 15 e 20 anni è stata rispettivamente del 59.2%, 45.3%, 35.4% e 30.3%. Se paragonata con l'Azatioprina, il trattamento con Ciclosporina è stato associato con un aumento della sopravvivenza del rene nei ritrapianti ma non nei primi trapianti. L'esame "cross-sectional" è stato effettuato in 110 pazienti, 44 dei quali avevano un follow-up superiore a 15 anni. Co-morbilità sono state trovate nel 43% dei pazienti; disabilità motorie, uditive o visive, erano presenti nel 19% dei casi. L'uso della Ciclosporina è stato trovato associato con ipertensione arteriosa e storie di epilessia. Se paragonato con quella della popolazione olandese della stessa età, l'acquisizione educativa era bassa e la disoccupazione e la dipendenza dai genitori erano alte.

Conclusioni: gli Autori sottolineano la necessità di ridurre le malattie cardiovascolari e ossee nei pazienti pediatrici in IRT, di una politica di terapia antirigetto meno tossica, di un più rigoroso trattamento dell'ipertensione arteriosa e di una maggiore attenzione per la scolarità e lo sviluppo sociale di questi pazienti.

SCIENZE DI BASE E FISILOGIA

Connective tissue growth factor expressed in tubular epithelium plays a pivotal role in renal fibrogenesis

Okada H, Kikuta T, Kobayashi T, Inoue T, Kanno Y, Takigawa M, Sugaya T, Kopp JB, and Suzuki H
 J Am Soc Nephrol 2005; 16: 133-43.

Il Connective tissue growth factor (CTGF) è uno dei fattori proposti come intermediari degli effetti profibrotici del TGF- β . Il suo ruolo reale nella fibrogenesi interstiziale renale è a tutt'oggi sconosciuto. Una aumentata espressione di CTGF è stata finora dimostrata in cellule epiteliali ipertrofiche circondate da fibrosi interstiziale nel modello di nefrectomia subtotale 5/6 (Snx). Nel presente studio, co-culture di cellule epiteliali tubulari (mProx24) e fibroblasti tubulo-interstiziali (TFB) come modello del mesenchima renale subepiteliale sono state impiegate per studiare gli effetti profibrotici del CTGF indotto dal TGF- β 1. In queste co-culture il trattamento con TGF- β 1 determinava livelli significativamente più elevati di mRNA per collagene tipo 1 e fibronectina nei TFB. Questi effetti erano sia diretti che indiretti, mediati nel secondo caso da CTGF prodotto dagli mProx24 co-coltivati. Topi transgenici TGF- β 1 venivano quindi sottoposti a nefrectomia subtotale e trattati con oligodesossinucleotidi antisenso (ODNs) anti-CTGF, mentre i reni venivano analizzati per lo sviluppo di fibrosi. La somministrazione e.v. di ODNs bloccava in maniera significativa l'espressione di CTGF nelle cellule tubulari prossimali del rene residuo, nonostante livelli persistentemente elevati di mRNA per TGF- β 1. Tale riduzione dei livelli di mRNA per CTGF era parallela alla riduzione dei livelli di molecole di matrice e degli inibitori delle proteinasi, inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) e inibitore tissutale della metalloproteinasi-1, sopprimendo la fibrosi interstiziale renale. In conclusione, il CTGF tubulare agisce come un mediatore distale degli effetti profibrotici del TGF- β 1 nel rene "remnant", rappresentando quindi un interessante target per lo sviluppo di farmaci antifibrotici disegnati per interferire con gli effetti del TGF- β 1.

TRAPIANTO

Cost-effectiveness of extending Medicare coverage of immunosuppressive medications to the life of a kidney transplant

Yen EF, Hardinger K, Brennan DC, Woodward RS, Desai NM, Crippin JS, Gage BF
 Am J Transplant 2004; 4: 1703-8.

In questo articolo viene dimostrata l'utilità di garantire da parte del Sistema Sanitario Nazionale la terapia immunosoppressiva dopo il trapianto di rene.

Gli autori attraverso modelli matematici calcolano gli effetti clinici ed economici negli USA dell'ipotetica estensione della previdenza Medicare per gli immunosoppressori da 3 anni, regime attuale, a tutta la durata del trapianto. Questo, oltre ad ottenere indubbi vantaggi clinici (sopravvivenza dell'organo maggiore per migliore compliance alla terapia: 78 vs 76% a 5 anni, 48 vs 39% a 10 anni; aspettativa di vita del paziente maggiore: 28 vs 24 anni), costituisce una manovra vantaggiosa economicamente per la società con un risparmio calcolato, a 20 anni dal trapianto, di 136 milioni di dollari per anno. Positivo il bilancio anche per Medicare che, grazie a una migliore sopravvivenza dell'organo trapiantato, ridurrebbe la spesa per la terapia dialitica e potrebbe mantenere un bilancio in pareggio pur ampliando la copertura previdenziale al 91% dei pazienti attualmente non coperti. I pazienti inoltre, venendo meno la necessità dell'invalidità civile per godere della copertura previdenziale, sarebbero incentivati a riprendere la propria attività lavorativa divenendo ulteriore fonte di ricchezza per la comunità.

How old is old for transplantation?

Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL
 Am J Transplant 2004 Dec; 4 (12): 2067-74.

Gli autori valutano l'efficacia del trapianto renale nei pazienti di età più avanzata. Vengono studiati 1095 pazienti sottoposti a trapianto renale dal 1989 al 1999 in Scozia; i risultati vengono valutati in quattro gruppi di pazienti selezionati per età (18-49, 50-59, 60-64, >65 anni). Nei pazienti più giovani viene riscontrata una minor incidenza di DGF (19.2% vs 32.7%); nei pazien-

ti di età più avanzata si registra una incidenza di morte con rene funzionante 3 volte superiore. La sopravvivenza dei pazienti a 12 mesi dal trapianto risulta rispettivamente del 98, 92, 87, 91%. Come prevedibile le differenze risultano più evidenti con il prolungarsi del follow-up: a 5 anni la sopravvivenza dei pazienti nei quattro gruppi è del 91, 81, 59 e 66%; a 8 anni del 82, 61, 49, 33%. L'aspettativa di vita nei pazienti con età >65 anni risulta di 6.9 anni, superiore a quella dei pazienti di pari età ancora in dialisi. La sopravvivenza dell'organo trapiantato, censorizzata per morte con rene funzionante, è sovrapponibile a 5 anni nei quattro gruppi (rispettivamente 75, 78, 72, 81%). Gli autori ribadiscono l'importanza del concetto di età biologica in contrapposizione con quello di età anagrafica; i risultati dello studio incoraggiano il trapianto anche in pazienti ben selezionati >65 anni di età, eventualmente nell'ambito di programmi di allocazione degli organi old for old.

Expanded-criteria donor kidneys: A single-center clinical and short-term financial analysis. Cause for concern in retransplantation

Sellers MT, Velidedeoglu E, Bloom RD, Markmann JF
Transplantation 2004 Dec 15; 78(11): 1670-5.

La discrepanza fra richiesta di trapianto e numero di organi disponibili ha comportato un progressivo ampliamento dei criteri di idoneità del donatore. Gli autori hanno analizzato retrospettivamente l'andamento di 202 trapianti di reni provenienti da donatori standard (n. 157) o da donatori marginali secondo la classificazione UNOS (n. 45). I pazienti che avevano ricevuto un organo da donatore marginale presentavano una età più elevata ed un più lungo periodo di dialisi. Sostanzialmente sovrapponibili nei due gruppi sono risultati l'incidenza di rigetto, la durata del periodo di ripresa funzionale, la durata della ospedalizzazione post-trapianto. A 5 anni la sopravvivenza dei pazienti era rispettivamente del 91% e del 86%; quella dell'organo trapiantato era del 89% vs 80% (non censorizzata), del 95% vs 90% (censorizzata). Tali differenze non risultavano statisticamente significative. Ad un follow-up di 48 mesi la creatinina media era sovrapponibile (1.48 vs 1.77 mg/dL). Differenze statisticamente significative venivano evidenziate nel sottogruppo di pazienti con precedente trapianto: a 5 anni la sopravvivenza dell'organo trapiantato era del 57% nei pazienti con reni provenienti da donatori marginali. Gli Autori concludono che i risultati dello studio giustificano l'impiego di reni provenienti da donatori marginali; suggeriscono criteri più restrittivi in caso di allocazione in pazienti con precedente trapianto.

UREMIA

Vascular Calcification Mechanisms

Giachelli C

J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2959-64.

Si tratta di una review sui meccanismi molecolari delle calcificazioni vascolari fatto da un'autrice che ha molto contribuito al riconoscimento del ruolo del fosforo nella comparsa delle calcificazioni vascolari. Viene anzitutto esaminato l'impatto clinico delle calcificazioni vascolari e cardiache sottolineando le disfunzioni prodotte sulla funzionalità vascolare (ridotta distribuzione tissutale di sangue, ridotta continuità del flusso ematico, possibile incompetenza valvolare cardiaca). Dopo aver ricordato i principali lavori clinici che indicano il legame tra calcificazioni vascolari e mortalità cardiovascolare, l'autrice esamina i meccanismi molecolari più recentemente proposti per spiegare le calcificazioni vascolari negli uremici. I quattro principali fattori coinvolti nel processo di calcificazione sono: la carenza di inibitori (pirofosfati, matrix Gla protein, fetuina), l'attivazione dei meccanismi osteogenici con induzione di proteine dell'osso (osteopontina, osteocalcina, bone morphogenic protein 2, matrix vesicles), la presenza di complessi circolanti con effetto di nucleazione e la morte cellulare con liberazione di prodotti della apoptosi). Vengono anche ricordati i meccanismi con i quali il P ed il Ca agiscono attivamente nella induzione delle calcificazioni. Infine l'autrice suggerisce le possibili modalità di controllo o di regressione delle calcificazioni, analizzando il ruolo di farmaci quali sevelamer, bloccanti dei canali del Ca ed antagonisti della endotelina-1.

Achieving NKF-K/DOQI trade mark bone metabolism and disease treatment goals with Cinacalcet HCl

Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, Drueke TB, Cunningham J, Sherrard DJ, McCary LC, Olson KA, Turner SA, Martin KJ
Kidney Int 2005; 67: 760-71.

In questo studio è stata verificata la capacità del trattamento con Cinacalcet HCl, in pazienti in trattamento dialitico e con iperparatiroidismo secondario, nel raggiungere i livelli "target" di PTH, Calcemia, fosforemia, prodotto calcio/fosforo, indicati dalle linee guida NKF-K/DOQI. I dati sono stati tratti da tre studi con disegno simile, controllati e in doppio-cieco, che hanno randomizzato 1136 pazienti che ricevevano per 26 settimane, la terapia tradizionale e in aggiunta placebo o cinacalcet per os con dosaggio da 30-180 mg/die. I dati sono estremamente positivi con 56% di pazienti trattati con cinacalcet che raggiungevano PTH <300 pg/mL (vs 10% nel gruppo placebo), 49% dei trattati aveva una calcemia tra 8.4-9.5 mg/dL (24% nel placebo), 46% dei trattati una fosforemia di 3.5-5.5 mg/dL (33% nel placebo), 65% dei pazienti prodotto calcio-fosforo < 55 mg/dL (36% nel placebo). Tutte le differenze citate sono statisticamente positive.

Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status

Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA
Kidney Int 2004; 66 (5): 2054-60.

Negli ultimi anni il ruolo predittivo dell'infiammazione nel predire malnutrizione e mortalità cardiovascolare è venuto con forza alla ribalta. In questo lavoro gli autori dimostrano che, indipendentemente dallo stato infiammatorio, lo stato nutrizionale di per sé è un potente fattore predittivo di mortalità nei pazienti in terapia dialitica. Anche se lo studio ha diverse limitazioni (piccolo numero di pazienti, uso di markers di nutrizione sensibili anche all'infiammazione), mette in una diversa prospettiva gli attuali concetti che mettono in rapporto malnutrizione uremica, infiammazione e mortalità.