

**XVI SESSIONE COMUNICAZIONI - INSUFFICIENZA RENALE CRONICA****SALA FIASCHI****Martedì, 9 Ottobre 2007 - ore 16.00-17.30****IL GENOTIPO HFE GENOTYPE INFLUENZA IL FABBISOGNO DI ERITROPOIETINA IN EMODIALISI; EVIDENZE DA UNO STUDIO PROSPETTICO**Valentini L<sup>1</sup>, Valentini G<sup>2</sup>, Como G<sup>2</sup>, Dongiovanni P<sup>1</sup>, Rametta R<sup>1</sup>, Santorelli G<sup>1</sup>, Messa PG<sup>2</sup>, Fargion S<sup>1</sup><sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Unione Operativa Medicina Interna 1B; <sup>2</sup>Dipartimento di Nefrologia, Ospedale Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena IRCCS, Università di Milano, Milano

**Introduzione.** La proteina HFE controlla l'assorbimento intestinale di ferro e il ricircolo attraverso l'eritrofagocitosi di monociti/macrofagi regolando il rilascio di Hefcidina da parte del fegato. Le mutazioni del gene HFE (mut) sono il principale determinante conosciuto dello stato del ferro negli individui caucasici.

**Scopo.** Valutare l'influenza del genotipo HFE sulla necessità di supporto eritropoietico (fabbisogno di ferro ed eritropoietina) in pazienti italiani in emodialisi (HD).

**Pazienti e metodi.** 96 pazienti prevalenti da una popolazione di 110 (quelli senza neoplasie, infezioni in atto, scompenso cardiaco, cirrosi epatica alla valutazione basale di luglio 2003) sono stati valutati al momento basale e seguiti prospetticamente da luglio 2003 a luglio 2006. I pazienti sono stati trattati con r-HuEPO (Eprex®) alla dose minima in grado di mantenere valori di Hb tra 10.5 e 11.5 g/dl. Il ferro è stato somministrato i.v. sotto forma di Fe<sup>3+</sup>-gluconate (Ferlixit®) quando la saturazione della transferrina (TS) era < 30% o la ferritina (Ft) < 200 ng/ml, e sospeso per valori di Ft superiori a 500 ng/ml. Il genotipo HFE è stato determinato mediante analisi di restrizione.

**Risultati.** 3 pz (3%) sono risultati portatori della mut C282Y, 4 (4%) sono risultati omozigoti e 18 (19%) eterozigoti per la mut H63D, e 71 (74%) sono risultati negativi per entrambe le mut. Questa distribuzione non differisce significativamente dalla popolazione di riferimento. Al momento basale, i pz portatori di mut HFE avevano più elevate scorte di ferro (Ft 432 [range interquartile 240-709] vs. 291 [183-525] p=.02, TS 27.6±8 vs. 25±8 p=.06), avevano ricevuto meno ferro l'anno precedente (0.87±0.8 vs. 1.32±1.8 g p=.07) e stavano ricevendo un più basso dosaggio di r-HuEPO (98±83 vs. 142±139 U/Kg/sett p=.02), avendo simili valori di Hb (10.7±1 vs. 10.6±1; p=ns). Ventiquattro pazienti sono deceduti durante il follow-up (mortalità 8.3%). Non si è osservata nessuna differenza significativa nella mortalità tra pz con e senza mut HFE. Nonostante le variazioni in Hb, TS, e Ft tra il basale e fine follow-up non fossero differenti, i pazienti con mut HFE hanno ricevuto più basse dosi di r-HuEPO (99±67 vs. 195±361 U/Kg/sett p=.02) e una più bassa dose di ferro (97±63 vs. 121±68 mg/mese p=.1). Queste differenze erano mantenute nei pz ancora vivi a 36 mesi.

**Conclusioni.** Le mut HFE facilitano l'eritropoiesi in HD, probabilmente riducendo i livelli di Hefcidina indotta dall'infiammazione, facilitando così l'esporto di ferro dai fagociti. Se confermati in coorti più ampie di pz, questi dati suggeriscono l'utilità del genotipo HFE nel disegno di studi volti ad ottimizzare il trattamento.

1

**PREVALENZA DELLA NEFROPATIA CRONICA E RISCHIO DI MORTALITÀ IN BASE ALLE EQUAZIONI PER STIMARE IL FILTRATO GLOMERULARE NELLA POPOLAZIONE ANZIANA DELLO STUDIO INCHIANTI**Pizzarelli F<sup>1</sup>, Lauretani F<sup>2</sup>, Bandinelli S<sup>2</sup>, Giannelis SV<sup>3</sup><sup>1</sup>UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Maria Annunziata, Firenze; <sup>2</sup>UO Geriatria ASL 10, Firenze; <sup>3</sup>National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, USA

La medicina basata sulle prove ci dice che è oggi possibile rallentare la progressione delle nefropatie croniche (CKD) e che gradi anche lievi di CKD si associano a rischio aumentato di mortalità cardiovascolare. In tale contesto, è importante poter disporre di formule semplificate ed affidabili per la stima del filtrato glomerulare (GFRs). Le formule che vengono più largamente utilizzate sono la Cockcroft-Gault (C-G) e quelle che derivano dallo studio MDRD (MDRD-6 e MDRD-4 con rispettivamente 6 e 4 parametri di input antropometrici e biochimici). Tali formule tuttavia sono state sviluppate e validate in peculiari aree geografiche e con ben definite popolazioni di pazienti. Esiste quindi il problema della loro validazione in Italia in studi di comunità.

inCHIANTI è uno studio prospettico di popolazione che ha coinvolto 2 paesi dell'area sud della provincia di Firenze. Un campione rappresentativo di soggetti ≥ 65 anni è stato sottoposto ad approfondite indagini nel periodo 1998-2000 e rivalutato nel 2005-2006. Vengono qui analizzati i 942 soggetti (età media 75 anni, femmine 55%, peso 69 Kg, altezza 159 cm, creatinemia 0.92 mg/dl) che avevano tutti i dati disponibili, dei 1155 arruolati. Le formule C-G, MDRD-6, MDRD-4 sono state confrontate con la clearance della creatinina (Cl-Creat) calcolata utilizzando la raccolta urinaria 24 ore. Tutte le formule sono corrette per la superficie corporea al fine di consentire i confronti. La matrice di correlazione fornisce risultati insoddisfacenti (Cl-Creat vs MDRD-4, MDRD-6 e C-G r = 0.51, 0.51 e 0.49, rispettivamente), dato ulteriormente avvalorato dal Bland Altman. In linea con ciò, la prevalenza di GFRs < 60 ml/min, cut-off fissato dalla NKF-DOQI per definire CKD, varia considerevolmente risultando per Cl-Creat, MDRD-4, MDRD-6 e C-G 24%, 14%, 28% e 41%, rispettivamente. La mortalità a 6 anni in relazione al metodo GFRs è stata studiata con modello di Cox aggiustando per vari fattori confondenti. Ponendo 1 il rischio relativo (RR) di morte per GFRs ≥ 90 ml/min, Cl-Creat era fattore di rischio indipendente per tutte le classi analizzate (<90>60 ml/min: RR 1.7, p <.02; <60>30 ml/min: RR 3.3, p<.0001; <30 ml/min: RR 10.7, p<.0001); C-G per le classi <60>30 ml/min (RR 2.4, p<.007) e <30 ml/min (RR 9.7, p<.0001); le formule MDRD per la sola classe <30 ml/min (RR 7.7, p<.002). In conclusione, la prevalenza di CKD è comunque molto elevata in una popolazione di anziani con creatinemia mediamente normale; la prevalenza di CKD ed il rischio di morte associato alla stadiazione di CKD variano considerevolmente in relazione al metodo GFRs adottato. Di tali risultati andrà tenuto debito conto nella programmazione di campagne di prevenzione della CKD.

3

**L'INCLUSIONE DELLA FUNZIONE RENALE TRA I DETERMINANTI DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE INDIVIDUA UNA MAGGIORE PREVALENZA DI SOGGETTI A RISCHIO PIÙ ELEVATO NELLA POPOLAZIONE GENERALE**Re M<sup>1</sup>, Weiss U<sup>1</sup>, Noberasco G<sup>2</sup>, Testa S<sup>2</sup>, Deferrari G<sup>1</sup>, Ravera M<sup>1</sup><sup>1</sup>Nefrologia, Dialisi e Trapianto, DiMI, Università di Genova, Genova; <sup>2</sup>Area Cardiovascolare, Società Italiana di Medicina Generale

**Introduzione.** La malattia renale cronica (CKD) si associa a significativo aumento del rischio cardiovascolare (CV) già a partire dagli stadi iniziali. Tuttavia le Carte del Rischio del Progetto Cuore fornite dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per il calcolo di tale rischio nella popolazione generale non prendono in considerazione la funzione renale né l'eventuale presenza di CKD. Scopo di questo studio è stato confrontare la stratificazione del rischio CV ottenuta con ISS rispetto a quella del calcolatore INDANA che include anche gli indici di funzione renale.

**Metodi.** Nell'ambito di un progetto di collaborazione tra lo specialista nefrologo e il medico di Medicina Generale (MMG), sono stati analizzati 501 soggetti adulti. Dal database del MMG sono stati estratti per ogni paziente sesso, età, altezza, colesterolemia totale, pressione arteriosa sistolica, presenza o meno di diabete, di abitudine al fumo, di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) all'ECG e di precedenti eventi CV maggiori. Il filtrato glomerulare (GFR) è stato desunto dalla formula abbreviata MDRD. A partire da questi dati è stata calcolata la classe di rischio CV individuale sia in base a ISS, sia in base a INDANA. Con entrambi i metodi sono state identificate 4 classi a rischio crescente.

**Risultati.** Il campione consisteva di 234 maschi e 267 femmine di età compresa tra 25-89 anni. La colesterolemia totale era 234±46 mg/dl, la PAS 133±14 mmHg e il GFR 68.6±18.2 ml/min. La prevalenza di CKD (GFR < 60 ml/min) era 28%, quella di diabete 24% e quella di IVS 8%. L'indice di rischio è stato calcolato in 207 pazienti dei quali erano disponibili tutti i determinanti. La prevalenza di classi di rischio più elevate (3 e 4) è risultata maggiore utilizzando INDANA rispetto a ISS (P=0.0044;  $\chi^2$ ); inoltre con INDANA era documentata una maggiore prevalenza di CKD nelle classi di rischio CV più elevate (36% nella classe 4 e 25% nella 3) (P=0.032;  $\chi^2$ ), mentre tale stratificazione non emergeva con ISS. Il campione è stato sottoposto ad analisi di regressione logistica costruita secondo un modello in cui la classe di rischio era la variabile dipendente e i singoli determinanti espressi dicotomicamente (si/no) erano i predittori indipendenti. La presenza di CKD (beta 0.185; P=0.000008) è risultata un predittore più potente addirittura di IVS (beta 0.154; P=0.00022) e di pregresso IMA o ictus (beta 0.172; P=0.00003 e 0.124; P=0.002, rispettivamente) e appena meno potente della dislipidemia (beta 0.202; P=0.000001).

**Conclusioni.** Un calcolatore che include tra i determinanti del rischio CV anche la funzione renale attribuisce a un numero maggiore di soggetti una classe di rischio più elevata rispetto alle carte ministeriali. La presenza di CKD conferisce ai pazienti un profilo di rischio maggiore e la valorizzazione della funzione renale appare l'approccio metodologico più corretto e più completo per una adeguata stratificazione del rischio CV nella popolazione generale.

2

**AGATSTON SCORE E MARKER DI ATEROGENESI IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**Cottone S<sup>1</sup>, Guarneria M<sup>1</sup>, Riccobene R<sup>2</sup>, Runza G<sup>3</sup>, Alaimo V<sup>3</sup>, Midiri M<sup>3</sup>, Cerasola G<sup>2</sup><sup>1</sup>Cattedra di Nefrologia; <sup>2</sup>Cattedra di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche, Università di Palermo, Palermo; <sup>3</sup>Sezione Scienze Radiologiche, Dipartimento DiBIMEL, Università di Palermo, Palermo

**Introduzione.** I pazienti affetti da insufficienza renale cronica presentano un rischio di complicanze cardiovascolari aumentato. Infiammazione, stress ossidativo ed attivazione endoteliale contribuiscono allo sviluppo dell'aterosclerosi.

La Fetuina è una proteina "negativa" di fase acuta, inibente le calcificazioni vascolari, le cui concentrazioni plasmatiche ridotte sono state associate ad un' aumentata incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico.

Dal 1990 è stato introdotto l'Agatston score, un indice utilizzato per valutare la quantità di Calcio coronarico mediante l'Electron Beam Computer Tomography (EBCT). È noto come pazienti con Agatston Score superiore a 400 siano ad aumentato rischio per lo sviluppo di eventi cardiovascolari.

**Scopi** Scopo del nostro studio è di valutare, in soggetti affetti da insufficienza renale cronica di grado moderato, il calcio coronarico mediante l'EBCT e le sue eventuali relazioni con:

- lo stress ossidativo, valutato mediante l'analisi dell'8-ISOProstaglandina F<sub>2α</sub> plasmatica;
- la flogosi, mediante la hs-Proteina C-Reattiva e il Tumor Necrosis Factor α plasmatici;
- l'attivazione endoteliale, mediante il dosaggio dell'ICAM-1 plasmatica;
- Fetuina plasmatica.

**Pazienti e metodi.** Vengono qui presentati i dati preliminari relativi a 32 soggetti di età media 63±11 anni, PAS 138±24 mmHg, PAD 79±10 mmHg, GFR (stimato mediante equazione MDRD) 42±10 ml/min.

Abbiamo suddiviso i pazienti in due gruppi secondo Agatston Score maggiore o minore di 400.

**Risultati.** I due gruppi non hanno mostrato differenze statisticamente significative per quanto riguarda età, BMI, PAS, PAD, prodotto Calcio-Fosforo, e assetto glicolipidico. I pazienti con Agatston score > 400 hanno presentato concentrazioni plasmatiche medie di 8ISOPG F<sub>2α</sub> (p<0.05), CRP (p<0.05), TNFα (p<0.05) significativamente maggiori, rispetto ai pazienti con Agatston Score <400; viceversa le concentrazioni di Fetuina (p<0.05) sono risultate minori. Le concentrazioni plasmatiche di ICAM-1 sono risultate sovrapponibili fra i due gruppi (433.75±73.04 vs 411.1±32.36 ng/ml).

**Conclusioni.** Questi dati preliminari sembrano indicare che nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, ad un maggiore indice di rischio per eventi cardiovascolari, quale è l'Agatston Score, si associa un aumento dei marker di stress ossidativo e di infiammazione ed una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di Fetuina.

La prosecuzione di questo studio, con il relativo ampliamento della casistica, potrà consentirci di confermare questa ipotesi e di approfondire le conoscenze delle interazioni tra questi fenomeni.

4

### ALTERAZIONI DEI LIVELLI SIERICI DELLE BONE MORPHOGENETIC PROTEINS (BMP) 2 E 7, PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA (MRC) E RISCHIO CARDIOVASCOLARE.

Porreca S, Dalfino G, Cosola C, Manno C, Pietanza S, Schena FP, Grandalano G, Pertosa G  
U.O.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, DETO, Università degli Studi di Bari, Bari

**Introduzione.** Le calcificazioni vascolari (CV) contribuiscono al processo di aterosclerosi accelerata nei pazienti (pz) affetti da MRC, giustificandone il più elevato rischio di morbilità e mortalità per malattia cardiovascolare. Sebbene esistano numerose evidenze sul ruolo delle BMP-2 (fattore procalcificante) e delle BMP-7 (inibitore delle calcificazioni) nei processi di transdifferenziazione osteoblastica delle cellule muscolari lisce della parete vasale, resta da chiarire quale sia il ruolo della MRC e dell'infiammazione nella regolazione dell'espressione di queste proteine.

**Scopi.** Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare, in una popolazione di pz affetti da MRC, i livelli sierici della BMP-2 e 7 e la possibile correlazione con il valore del filtrato glomerulare [FGR], la Proteina C Reattiva ad alta sensibilità (PCRhs), i livelli plasmatici di paratormone intatto (PTHi) ed un marker preclinico di progressione dell'aterosclerosi (spessore intima-media carotideo, IMTc).

**Pazienti e metodi.** Lo studio è stato condotto su 58 pz con MRC (M 32, F 25; età anagrafica media 56.3±2.3 anni) uniformemente distribuiti per età e sesso nei 5 stadi della malattia secondo le linee guida K-DOQI e su 33 controlli normali (M 16, F 17; età anagrafica media 50.3±3.8 anni). Il valore del FGR è stato stimato utilizzando la formula MDRD. I livelli sierici della BMP-2 e 7 sono stati valutati con metodica ELISA (R&D, USA; RayBiotech, USA); l'IMTc con metodica ultrasonografica B-mode ad alta risoluzione.

**Risultati.** Le concentrazioni sieriche di BMP-2 sono risultate significativamente più alte ( $p < 0.0001$ ) nei pz con MRC (34.4±2.8pg/ml) rispetto ai normali (13.3±1.8 pg/ml). Al contrario, i livelli sierici della BMP-7 erano significativamente ( $p < 0.0001$ ) più bassi nei pz con MRC (69.7±4.8pg/ml) rispetto ai normali (274.4±30.3 pg/ml). Complessivamente, i pazienti con stadio III-V secondo K-DOQI presentavano livelli sierici di BMP-2 significativamente più alti (48.6±2.5;  $p < 0.0001$ ) e di BMP-7 più bassi (14.8±1.7,  $p < 0.0001$ ) rispetto ai pz con stadio HI (BMP-2: 23.8±2; BMP-7: 64.4±3.9). Nell'analisi univariata la BMP-2 risultava correlata direttamente con il valore di FGR ( $r=0.4$ ;  $p < 0.009$ ), con le concentrazioni sieriche di PCRhs ( $r=0.4$ ;  $p < 0.05$ ) ed i valori dell'IMTc ( $r=0.4$ ;  $p=0.01$ ). Al contrario, la BMP-7 era significativamente ed inversamente associata con il valore del FGR ( $r=-0.4$ ;  $p < 0.04$ ), con i livelli sierici di PCRhs ( $r=-0.5$ ;  $p < 0.01$ ), con i livelli plasmatici di PTHi ( $r=-0.6$ ;  $p=0.02$ ) e con l'IMTc ( $r=-0.6$ ;  $p < 0.04$ ). In un modello di regressione multipla l'IMT era indipendentemente correlato con i livelli sierici PCRhs.

**Conclusioni.** La microinfiammazione associata alla MRC è in grado di modulare i livelli sierici delle BMP contribuendo ad aggravare il rischio cardiovascolare in questa popolazione di pazienti.

5

La malattia coronarica era più severa nei pazienti con RAS>50% rispetto ai pz senza malattia aterosclerotica renovascolare, con una significativa maggiore frequenza della malattia coronarica trivale (43.3% vs 20.2%,  $P < 0.001$ ). Tutti i pazienti con RAS significativa presentavano almeno un vaso coronarico affetto, il 73% di essi malattia bivasale e trivale.

Non è stata documentata nessuna complicanza correlata all'arteriografia renale.

**Conclusioni.** In una coorte non selezionata di pazienti che si sottopongono ad esame coronarografico la prevalenza di RAS>50% è risultata clinicamente significativa (6.5%). I nostri dati supportano il ruolo della esecuzione dello studio arteriografico renale, durante coronarografia in una popolazione ad alto rischio CV, per la diagnosi di ARVD clinicamente silente, altrimenti misconosciuta. Inoltre, alcuni fattori (età avanzata, minime alterazioni della funzione renale, controllo pressorio, dislipidemia, malattia aterosclerotica coronarica o periferica) sembrano associati alla malattia aterosclerotica renovascolare.

6

### LA MALATTIA ATROSCLEROTICA RENOVASCOLARE IN UNA POPOLAZIONE AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Marcanтони C<sup>1</sup>, Zanolì L<sup>2</sup>, Rastelli S<sup>2</sup>, Tripepi G<sup>3</sup>, Virzi S<sup>4</sup>, Di Landro D<sup>1</sup>, Tamburino C<sup>4</sup>, Zoccali C<sup>3</sup>, Castellino P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Nefrologia, Azienda Ospedaliera Cannizzaro, Catania; <sup>2</sup>Divisione di Medicina Interna e Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università di Catania, Catania; <sup>3</sup>CNR-IBIM, Reggio Calabria; <sup>4</sup>Divisione di Cardiologia, Università di Catania, Catania

**Introduzione.** La malattia aterosclerotica renovascolare (ARVD) può giocare un ruolo significativo nella fisiopatologia e nella progressione dell'insufficienza renale e dell'insufficienza cardiaca. Pochi studi hanno valutato la frequenza della ARVD in una popolazione ad alto rischio cardiovascolare (CV), come quella rappresentata da pazienti (pz) che si sottopongono ad esame coronarografico diagnostico e/o terapeutico.

**Scopo.** Determinare frequenza e severità di ARVD in una coorte di pz ad alto rischio CV che si sottopongono a studio coronarografico.

**Metodi.** Tutti i pazienti (IMA esclusi) che, in una Unità di Emodinamica, consecutivamente dall'aprile 2006 e per la durata di un anno, si sottopongono ad esame coronarografico, vengono anche studiati con arteriografia renale per la valutazione di presenza di ARVD. Di tutti i pazienti sono raccolti dati clinici e angiografici. Di seguito sono riassunti i risultati preliminari.

**Risultati.** 967 pazienti sono stati sottoposti ad esame coronarografico e arteriografico renale. ARVD angiograficamente evidente era presente in 252 pz (26.1%), con stenosi dell'arteria renale significativa (RAS>50%) in 62 pz (6.4%) e RAS <50% in 190 pz (19.6%); monolaterale nel 74.6%. Nella tabella si riportano i dati clinici:

	NO ARVD	RAS>50%	P
N° pazienti	715	62	
Età (anni)	62±10.2	68.1±8.2	<0.001
Sesso Maschile, n (%)	522(73%)	39(63%)	NS
sCr (mg/dl)	0.9±0.3	1.2±0.5	<0.001
CrCl (ml/min) C&G	90.1±30.3	66.4±30.9	<0.001
PA sistolica (mmHg)	129.2±16.4	134.8±19	<0.05
PA diastolica (mmHg)	77.5±10.1	76.6±9.9	NS
N° farmaci antiipertens	1.6±1.2	2±1.1	<0.05
Dislipidemia (%)	72	92	<0.001
Diabete (%)	33	44	NS
Fumo (%)	58	48	NS
Iperterens. arteriosa (%)	83	95	<0.05
Storia di CAD (%)	59	74.1	<0.05
Storia di ICTUS (%)	5	5	NS
Storia di PVD	10	31	<0.001
Storia di IRC	3	19	<0.001

(segue)

### L'ESPRESSIONE GENICA E PROTEICA DELL'ADIPONECTINA SONO UP-REGOLATE NEL MUSCOLO SCHELETRICO DEI PAZIENTI CON DANNO RENALE CRONICO: UNA RISPOSTA ADATTATIVA ALL'UREMIA?

Procopio V<sup>1</sup>, Verzola D<sup>1</sup>, Famà A<sup>1</sup>, Villaggio B<sup>1</sup>, Tarroni A<sup>1</sup>, Vigo E<sup>1</sup>, De Cian F<sup>2</sup>, Saffioti S<sup>1</sup>, Garibotto G<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Nefrologica, Dialisi e Trapianto, DIMI; <sup>2</sup>DICM Azienda-Università, Ospedale San Martino, Genova

**Introduzione.** L'adiponectina è una citochina espressa del tessuto adiposo. Recenti studi hanno dimostrato che anche il tessuto muscolare scheletrico è in grado di produrre questa proteina dove media l'ossidazione degli acidi grassi. Oltre ad avere effetti antinfiammatori, l'adiponectina può avere effetti sia sulla sensibilità all'insulina che sulla riorganizzazione vascolare ed endoteliale. Nel tessuto muscolare aumenta la funzione e il numero dei mitocondri.

**Scopo.** Valutare l'espressione dell'adiponectina (m-RNA e proteina) nel tessuto muscolare di pazienti uremici (ESRD) e correlarla con parametri cardiovascolari, nutrizionali e infiammatori.

**Materiali e metodi.** Sono state ottenute biopsie muscolari (muscolo retto dell'addome) in 27 pazienti con ESRD (12 M e 15 F, età 65±4), al momento di posizionamento di catetere peritoneale. Biopsie muscolari di controlli sani sono stati prelevati da 12 soggetti (7 M e 5 F, età 66±4) sottoposti ad intervento chirurgico di ernia della parete addominale. L'espressione genica dell'adiponectina è stata studiata attraverso RT-PCR semiquantitativa, rapportando il livello dell'adiponectina al livello di un gene housekeeping ( $\beta$ -actina). L'espressione proteica è stata studiata mediante immunostochimica e analisi dell'immagine. Per ciascun paziente il danno cardiovascolare è stato valutato attraverso una scala di 4 livelli basata su eventi arterosclerotici (malattia coronarica, malattia cerebrovascolare e vasculopatia periferica).

**Risultati.** Nei controlli sani l'espressione proteica dell'adiponectina era espressa a livello inter-intra fibrillare. Nei pazienti ESRD, l'espressione di adiponectina era chiaramente aumentata con localizzazione diffusa nel citoplasma delle fibre del muscolo scheletrico (+40%,  $p < 0.05$ ). L'espressione genica nel muscolo dei pazienti ESRD aumentava del 50% rispetto al tessuto dei controlli sani ( $P < 0.05$ ). L'adiponectina muscolare non si correlava con funzione renale residua, con lo stato cardiovascolare e valori nutrizionali (peso, BMI, SGA e albuminemia), ma con i livelli sierici di IL-6 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusioni.** Questo studio mette in evidenza un nuovo effetto dei tessuti periferici nella risposta al ridotto metabolismo ossidativo nell'uremia. Questi dati suggeriscono l'attivazione nei pazienti con ESRD di una nuova via metabolica che può prevenire le risposte da infiammazione e stress.

7

### IL MUSCOLO SCHELETRICO DEI PAZIENTI UREMICI ESPRIME CITOCHINE PROINFIAMMATORIE PRIMA DELL'INIZIO DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA

Di Martino M<sup>1</sup>, Tarroni A<sup>1</sup>, Procopio V<sup>1</sup>, Verzola D<sup>1</sup>, Cappelli V<sup>1</sup>, Vigo E<sup>1</sup>, Mannucci I<sup>1</sup>, Sofia A<sup>1</sup>, Valli A<sup>1</sup>, Malerba M<sup>2</sup>, Garibotto G<sup>1</sup>, De Cian F<sup>2</sup>, Saffioti S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Nefrologica, Dialisi e Trapianto, DIMI, Università di Genova, Azienda Università, Ospedale San Martino, Genova; <sup>2</sup>Clinica Nefrologica, Dialisi e Trapianto, DICM, Università di Genova, Azienda Università, Ospedale San Martino, Genova

**Introduzione.** Uno stato microinfiammatorio è spesso presente nei pazienti in terapia sostitutiva della funzione renale. Ciò suggerisce che la terapia sostitutiva possa accelerare la produzione di citochine ad azione proinfiammatoria. Tuttavia, la prevalenza di pazienti che presentano microinfiammazione aumenta progressivamente con il ridursi della funzione renale residua. È pertanto verosimile che l'uremia di per sé sia associata ad aumentata produzione e/o rimozione di citochine.

**Scopo del lavoro.** Valutare gli effetti dell'uremia di per sé sull'espressione di citochine da parte di tessuti somatici (muscolo scheletrico) e sulla risposta infiammatoria sistemica.

**Materiale e metodi.** Abbiamo valutato l'espressione proteica (immunoistochimica) e molecolare (mRNA) di IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e beta-actina (gene housekeeping) (RT-PCR semiquantitativa) su biopsie del muscolo retto dell'addome di 30 pazienti con insufficienza renale cronica avanzata (15 M, 15 F, età 69 $\pm$  2 aa, CKD stadio 4) eseguite in corso di posizionamento del catetere peritoneale, e in 9 controlli sani (4 M, 5 F, età 62  $\pm$  5). Sono stati inoltre valutati in immunoistochimica il recettore per IL-6 e i depositi muscolari di glicogeno. I valori plasmatici di IL-6 sono stati misurati con ELISA.

**Risultati.** Sia l'espressione proteica che il gene dell'IL-6 erano iperespressi (rispettivamente +100% e +50%, p<0.03-0.05) nel tessuto muscolare dei pazienti uremici rispetto ai controlli. L'espressione genica del TNF- $\alpha$  era solo tendenzialmente aumentata, mentre l'espressione sia genica che proteica di IL-8 era simile ai controlli. Il contenuto muscolare di glicogeno era ridotto del 25% (p<0.1). L'espressione genica di IL-6 correlava direttamente con valori di creatinina, albumina e azoto ureico (p<0.05-0.07), ma non con i parametri infiammatori circolanti (PCR, fibrinogeno, IL-6).

**Conclusioni.** Nei pazienti uremici, prima che sia effettuato trattamento dialitico, il tessuto muscolare esprime uno stato microinfiammatorio con alterazioni selettive della sintesi di citochine caratterizzate principalmente da aumentata sintesi di IL-6. Questi dati indicano che l'uremia di per sé induce uno stato microinfiammatorio tissutale che potrebbe essere alla base della risposta flogistica indotta dalla terapia sostitutiva.

8

### MOBILIZZAZIONE DELLE CELLULE PROGENITRICI ENDOTELIALI NEI CENTENARI: UNA POTENTE RISORSA PER UNA PROLUNGATA VITA RENALE?

Buemi M, Coppolino G, Loddo S, Basile G, Bolognani D, Sturiale A, Teti D, Nicita V  
Dipartimento di Medicina Interna, Cattedra di Nefrologia, Università di Messina, Messina

**Introduzione.** I Centenari, nonostante l'insorgenza di senescenza renale, caratterizzata dalla diminuzione della massa renale e della capacità di filtrazione glomerulare di circa il 50%, possono spesso mantenere uno stato metabolico senza chiari segni di malattia renale. La scoperta dei meccanismi molecolari protettivi della funzione renale in questa piccola coorte di soggetti potrebbe offrirci nuove prospettive d'intervento. È stato suggerito che il rimodellamento microvascolare e l'adattamento ai cambiamenti strutturali causati dall'aterosclerosi potrebbe contribuire in questi soggetti a preservare il filtrato glomerulare. Vasi neoformati originati da cellule staminali, sono mobilizzate dal midollo osseo, e circolano nel flusso ematico fino ai siti di sviluppo vascolare. Queste cellule sono definite cellule progenitrici endoteliali (EPCs).

**Scopi.** Abbiamo ipotizzato che i centenari rispetto a soggetti di controllo di media età con insufficienza renale cronica (GFR comparabile ai centenari) misurata con l'equazione di Cockcroft-Gault, avessero una diversa capacità di mobilizzazione delle EPCs e questa caratteristica potesse essere responsabile di un'incrementata capacità di riparazione vascolare renale.

**Metodi.** Abbiamo quantificato le EPCs in campioni ematici di 25 centenari (età media 103 $\pm$ 2.4 anni) senza sintomi di malattia renale e con un filtrato glomerulare (GFR) di 69 $\pm$ 7.60 mL/min, e di 25 pazienti (età media 51 $\pm$ 13.70 anni) in stadio 2 di insufficienza renale secondo la classificazione dell' NKF K/DOQI (GFR 70 $\pm$ 5.65 mL/min). La marcatura e l'analisi sono state eseguite secondo le linee guida ISHAGE (International Society of Hemotherapy and Graft Engineering). Le EPCs sono state identificate in base all'espressione di antigeni di superficie (CD34, CD133, VEGFR2) mediante tripla marcatura e contate con tecnica PROCOUNT™ (BD Biosciences), una metodica di citofluorimetria a flusso multiparametrica eseguita con citofluorimetro FACSort (BD Biosciences). Sono state calcolate le medie e le deviazioni standard per tutte le variabili. Il test T di Student è stato usato per determinare la significatività statistica e le correlazioni univariate sono state calcolate con il coefficiente di correlazione di Pearson.

**Risultati.** I pazienti con insufficienza renale cronica hanno mostrato una marcata diminuzione delle EPCs rispetto ai centenari (p<0.01). Il numero delle EPCs è stato direttamente correlato al GFR nei centenari (R=0.64 p<0.01) mentre i pazienti con IRC hanno perso questa stretta relazione (R=0.20 p=0.03).

**Conclusioni.** L'esposizione ambientale è un fattore decisivo nel danno tissutale renale sia nei soggetti giovani che negli anziani, ma i fattori genetici agiscono nei singoli soggetti aumentando la capacità d'adattamento funzionale e preservando così la funzione renale. Una continua e considerevole mobilizzazione delle EPCs potrebbe rappresentare un particolare meccanismo di sostegno della riparazione microvascolare geneticamente determinato e maggiormente sviluppato in un numero limitato di soggetti.

9