

II SESSIONE COMUNICAZIONI – MALATTIA RENALE CRONICA I SALA AMARCORD

Giovedì, 9 Ottobre 2008 – ore 15.20-16.30

NGAL UN PREDITTORE INDIPENDENTE DI PROGRESSIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, Bono C, Buemi M
Dipartimento di Medicina Interna, Cattedra di Nefrologia, Università di Messina, Messina

Introduzione. Indipendentemente dalla patologia di partenza, è noto che il tubulo svolge un ruolo determinante nella progressione dell'insufficienza renale cronica (CKD) verso la fase terminale (ESRD): ciò si realizza per la progressiva comparsa di atrofia tubulare e fibrosi interstiziale che rappresentano la via finale comune di qualsiasi malattia, locale o sistemica, che interessi il rene.

NGAL è una proteina rilasciata dalle cellule tubulari con funzione difensiva in risposta ad insulti di varia natura, ad oggi utilizzata come marker precoce di danno renale acuto in grado di predire la futura comparsa di insufficienza renale ben prima dell'incremento della creatinemia. Negli ultimi tempi, tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che NGAL svolge un ruolo altresì importante in diverse patologie renali croniche come glomerulonefriti, vasculiti ed ADPKD.

Scopi. Scopo del presente studio è quello di verificare se i livelli urinari (uNGAL) e sierici (sNGAL) di questa proteina possano predire la progressione dell'insufficienza renale cronica nel medio-breve termine in una coorte di pazienti con grado non avanzato di danno renale (GFR > 15 mL/min).

Pazienti e metodi. NGAL (tecnica ELISA) e diversi parametri clinico-laboratoristici sono stati misurati a livello basale in 96 pazienti affetti da CKD (età media 57±16, GFR 41±19 mL/min). Correlazioni uni- e multi-variate con i valori di GFR sono state ricercate tra le variabili. I pazienti sono stati quindi seguiti in follow-up per 20 mesi. Il raddoppio dei valori di creatinemia e/o l'entrata in dialisi hanno rappresentato l'end-point primario dello studio. L'utilizzo di analisi ROC, la costruzione di curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e regressioni di Cox uni- e multi-variate sono state impiegate per valutare la capacità di NGAL di predire l'end-point stabilito.

Risultati. Correlazioni univariate, confermate come indipendenti da analisi multivariate, sono state osservate tra GFR e, rispettivamente, sNGAL (β : -0.31; p: 0.005), uNGAL (β : -0.27; p: 0.01) e fibrinogeno (β : -0.22; p: 0.003). Durante il follow-up, 31 pazienti (32%) hanno raggiunto l'end-point: essi presentavano a livello basale più elevati valori di prodotto CaxP, PCR, Fibrinogeno, proteinuria e, soprattutto, sNGAL (p<0.0001) ed uNGAL (p<0.0001). L'analisi di Kaplan-Meier ha rivelato che livelli basali di sNGAL>435 ng/mL e ancor più di uNGAL>231 ng/g creatinina (cut-off ottimali all'analisi ROC) conferivano una sopravvivenza all'end-point significativamente ridotta (p: 0.002 e p<0.0001 rispettivamente; Logrank test). L'analisi univariata di Cox, seguita da modelli multivariati ha individuato in uNGAL (HR 1.22 per ogni aumento di 10 ng/g creatinina, CI 95% da 1.09 a 1.34; p=0.0007) e sNGAL (HR 1.11 per ogni aumento di 10 ng/mL, CI 95% da 1.01 a

(segue)

1.22; p:0.03) gli unici predittori indipendenti di raddoppio dei livelli di creatinemia tra le variabili prese in esame.

Conclusioni. Il presente studio dimostra per la prima volta che NGAL è un predittore indipendente di declino della funzione renale in pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD) in fase non avanzata. Ciò estende alla prognosi della CKD le capacità predittive di questa proteina già ampiamente validate nell'ambito dell'insufficienza renale acuta, supportando ulteriormente l'ipotesi che il tubulo renale giochi un ruolo fondamentale nella fisiopatologia della progressione del danno renale cronico.

1

PREVALENZA DELLA CKD NEL VENETO: RISULTATI DELLO STUDIO INCIPE

Gambaro G¹, Yabarek T¹, Graziani MS², Gemelli A³, Marchionna N¹, Citron L³, Tata S³, Bonfante L³, Meneghel G⁴, Rizzotti P², Conz P⁵, D'Angelo A³, Lupo A¹

¹Dip. di Sc. Biomediche e Chirurgiche, Div. di Nefrologia, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera-Università di Verona, Verona; ²Lab. Analisi Chim. Clin-Ematol, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera-Università di Verona, Verona; ³Div. di Nefrologia, Università di Padova, Padova; ⁴Div. di Nefrologia, Ospedale di Dolo, Dolo, Venezia; ⁵Div. di Nefrologia, Ospedale di Monselice, Monselice, Padova

Introduzione. Studi USA, Norvegesi e Cinesi recentemente pubblicati e che hanno usato la stessa metodologia suggeriscono che le malattie renali croniche (CKD) nella popolazione generale siano molto prevalenti. Lo scenario è quello di una epidemia silente le cui possibili future conseguenze per i pazienti e per il sistema sanitario potrebbero essere drammatiche. Non vi sono ricerche italiane che abbiano utilizzato la metodologia internazionalmente accettata e che possano quindi confrontare la situazione in Italia con quella di altri paesi.

Scopi. Allo scopo di determinare la prevalenza nel Veneto della CKD è stato condotto lo studio "INCIPE" (Iniziativa sulla Nefropatia, di rilevanza sociale, che è Cronica, probabilmente nelle sue fasi Iniziali, ed ha il rischio Potenziale di Eventi clinici maggiori).

Pazienti e metodi. Un campione della popolazione veneta di >6000 cittadini con più di 40 anni di età è stato randomizzato dalle liste di 50 MMG, in 4 diversi ambiti territoriali. Venivano raccolti dati anamnestici personali e familiari, misurazioni antropometriche, PA, esami ematici (creatinina, urea, urato, glucosio, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, albumina) e urinari (esame urine standard, albumina/creatinina su campione estemporaneo). Gli esami biomorali erano centralizzati. Il dosaggio della creatinina è stato calibrato presso il laboratorio della Cleveland Foundation. Il GFR è stato stimato con la formula MDRD abbreviata. È stata applicata la classificazione KDOQI della CKD in 5 stadi (combinazione di "lesione" e/o livelli diversi di GFR). La lesione renale veniva definita come presenza di micro-macroalbuminuria. I dati alterati venivano riconfermati >3 mesi.

Risultati. Il 70% dei soggetti randomizzati ha partecipato allo studio con una deviazione modesta per età e sesso dal campione randomizzato. La prevalenza di ipertensione, diabete, s. metabolica, antecedenti CV, etc. è simile a quella osservata in altre regioni suggerendo che il campione sia rappresentativo della popolazione italiana. La prevalenza di micro-macroalbuminuria totale è risultata di 6.93%. La prevalenza totale di CKD è risultata pari a 10.9%; CKD1 2.45%; CKD2 3.45%; CKD3 4.82%; CKD4 0.20%. Nelle decadi più avanzate di età aumenta la prevalenza sia di microalbuminuria che di CKD, per qualsiasi stadio. Dei soggetti CKD3, l'80% ha GFR 45-59 mL/min/1.73m², il 60% è donna, il 62% è normoalbuminurico, il 24% microalbuminurico, l'87% ha più di 60 anni. Il 90% dei soggetti con CKD non era a conoscenza della propria condizione.

(segue)

Conclusioni. Lo studio INCIPE suggerisce che la prevalenza della CKD in Italia è minore rispetto ad altri paesi. Considerando che il nostro studio ha reclutato solo soggetti con oltre 40 anni di età, si può stimare che la prevalenza generale nella popolazione adulta italiana sia intorno al 7.5% (vs. 11% negli USA e 10.2% in Norvegia). La minor prevalenza di diabete, ipertensione e s. metabolica osservata rispetto alla popolazione US potrebbe spiegare perché la CKD sia meno prevalente in Italia. Lo studio solleva interrogativi riguardo alla validità dei cut-off di GFR utilizzati negli anziani e nelle donne per definire lo stadio CKD3.

2

L'IMPATTO DEL COINVOLGIMENTO RENALE SU 1062 PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA NON HODGKIN: ANALISI DI UNA CASISTICA DI 20 ANNI

Besso L¹, Quercia AD¹, Tarella C², Tattoli F¹, Burdese M¹, Colla L¹, Daidola G¹, Fenocchio C.M¹, Marcuccio C³, Segoloni G¹

¹S.C.D.U. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, ASOU S. Giovanni Battista di Torino, Torino;

²S.C.U. Ematologia e Trapianto, ASOU S. Giovanni Battista di Torino, Torino;

³Dipartimento di Scienze biomediche ed Oncologia umana, Immunologia dei Trapianti, ASOU S. Giovanni Battista di Torino, Torino

Introduzione. Negli ultimi 50 anni sono aumentati i casi di Linfoma non Hodgkin (LNH), con importanti ripercussioni sul coinvolgimento di altri organi.

Scopi. Scopo del lavoro è stata l'analisi dell'impatto del coinvolgimento renale (CR) funzionale e/od organico su 1062 pazienti (pz) affetti da LNH di una casistica di 20 anni.

Materiali e metodi. Sono stati retrospettivamente esaminati ove disponibili i dati di funzione renale, pressione arteriosa, terapie di 1062 pz con LNH tra il 1987 ed il 2007.

Il CR funzionale è stato definito come creatinina sierica (CrS) $> = 1$ mg/dl nelle femmine (F) e $> = 1.2$ mg/dl nei maschi (M).

Risultati. Il follow-up (fu) globale dei 1062 pz studiati (947 (89.2%) vivi (V) e 115 (10.8%) deceduti (D), 464 M e 598 F), è stato di 76.2 ± 57.3 mesi (V 80.4 ± 57.4 e D 42 ± 44 p=0.000). L'età media alla diagnosi di LNH è stata 57.6 ± 14.6 anni (aa). Per l'età media non è emersa differenza significativa tra V e D alla diagnosi (57.7 ± 14.6 vs 57.1 ± 14.5 aa). L'età media dei pz senza CR alla diagnosi di LNH era 57 ± 14.5 aa, mentre con CR era 63.6 ± 15 (p=0.000). L'età media dei pz con CR a fine follow-up è risultata significativamente maggiore rispetto a quelli senza (62.5 ± 13.6 aa vs 56.8 ± 14.6). Non vi erano differenze di età tra V e D con o senza CR alla diagnosi. 24/109 pz D (22%) vs 98/935 pz V (10.5%) presentavano un CR a fine follow-up (p=0.001-OR=2.4). Non vi era differenza per quanto riguarda il CR alla diagnosi tra V (88/942; 9.3%) e D (14/110; 12.7%). Non vi erano differenze significative tra i D per quanto riguarda l'ipertensione. Il CR era significativamente maggiore tra gli ipertesi (61/463, 13.2%) rispetto ai non ipertesi (41/589; 7.2%) (p=0.001-OR=2) con un incremento del rischio a fine follow-up (p=0.000-OR=3.7). Nei pz senza CR a fine follow-up vi era differenza significativa tra ipertesi e non ipertesi per quanto riguarda il decesso (p=0.025-OR=1.6); nei pz con CR a fine follow-up non si sono rilevate differenze (p>0.05). 52/230 (22.6%) in cui il LNH è recidivato sono D vs 63/832 (7.6%) dei non recidivati (p<0.000-OR=3.6). Tra questi 35/52 (67%) vs 52/63 (82.5%) hanno presentato un peggioramento della funzione renale. Globalmente il 4% ha presentato danno funzionale durante il follow-up.

Conclusioni. Il CR correla con una popolazione più anziana. Tuttavia l'età non sembra avere un ruolo nella prognosi dei pz con CR alla diagnosi. Il CR diventa un fattore di rischio a fine follow-up: possibile ruolo di complicanze e terapia. Il CR è strettamente legato all'ipertensione, che costituisce un fattore di rischio indipendente, tuttavia la presenza del CR annulla il peso dell'ipertensione sulla mortalità. Una maggiore attenzione ad ipertensione e danno renale può contribuire a migliorare la prognosi, specie se associata ad un controllo ottimale delle complicanze e ad un utilizzo della terapia adeguato al livello di funzione renale.

3

(segue)

Figura 1

Nella figura sono riportate le differenze (media e range), specifiche per centro, tra le stime del GFR calcolate con la formula MDRD basata sulla creatinina e le stime del GFR calcolate a partire dalla cistatina-c. L'MDRD-GFR forniva stime di filtrato glomerulare che erano in media solo lievemente più alte (1 ± 12 ml/min/1.73 m²) di quelle dell'Cist-GFR ma la dispersione dei dati intorno alla media era alta (figura) e il test di Bland-Altman indicava che in 24 pazienti (5%) il discostamento dalla stima combinata delle due misure eccedeva 25 ml/min/1.73 m².

Conclusioni. Esistono importanti divergenze tra il filtrato glomerulare calcolato con la cistatina-c e con la formula MDRD. Studi di outcome renale (ESRD) e cardiovascolare consentiranno di stabilire il valore relativo, in termini di predizioni degli eventi clinici, di questi due metodi di stima del filtrato glomerulare.

4

DIVERGENZE NELLA STIMA DEL FILTRATO GLOMERULARE CALCOLATO CON LA CISTATINA-C E CON LA FORMULA MDRD

Leonardis D¹, Pisano A¹, Catalano F¹, Itri A², Gasparoni P², Meduri F², Tripepi G¹, Postorino M¹, Mallamaci F¹, Enia G¹, Zoccoli C¹, a nome del gruppo di studio del Progetto MAURO., Grandinetti F³, Mazzitello G³, Audino A³, Carpentieri S³, Papalia T³, Bonofiglio R³, Mannino M³, Marzolla O³, Maimone I³, Campo S³, Buemi M³, Santoro O³, Cuzzocrea G³, Marino F³, Caridi G³, Parlono G³, Parisi R³, Cicchetti T³, Chiarella S³, Pinciaroli A³, Lombardi L³, Garozzo M³, Battaglia G³, Agazio G³, Rizzuto G³, Plutino D³, Rondinini V³, Fersini S³, Manisco G³, Pinna M³, Cossu M³, Rovito M³, Fabiano F³, Pizzini M³, Caglioti A³, Fuiano G³, Tramontana D³, Sofi A³, Bruzzese V³, Candito C³, Natale G³, Giofrè F³, Pugliese A³, Reina A³, D'Anello E³, Pititto R³, Zanolì L³, Furnari C³, Santangelo MG³, Rapisarda F³

¹CNR-IBIM, Epid. Clin. e Fisiopat. delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa;

²Laboratorio Analisi Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli" di Reggio Calabria, Reggio Calabria; ³Gruppo di studio del progetto MAURO

Introduzione. Le equazioni di stima del filtrato glomerulare (GFR) basate sulla determinazione della creatinemia sono parte integrante della pratica clinica. È noto che la creatinemia è influenzata da numerosi fattori come la massa muscolare, la dieta e la variabilità intrinseca dei metodi di dosaggio. D'altra parte, ci sono solide evidenze che la cistatina-c è un marker di funzione renale più accurato e più preciso della creatinina (*Dharnidharka VR, Meta-analysis. AJKD 2002*) ed è anche un predittore di mortalità persino più forte del GFR misurato con lo iotalamato (*Menon V et al. Ann I Med 2007*).

Scopi. Abbiamo valutato le differenze nelle stime del GFR calcolato a partire dai valori di creatinemia (dosaggio non centralizzato) con l'equazione MDRD semplificata (MDRD-GFR) e il GFR calcolato con la formula proposta da Rule AD et al. (*Kidney Int, 2006*) che utilizza la cistatina-c (Cist-GFR) [dosaggio centralizzato, immunonefelometrico, (*Dade Behring, Marburg*)].

Pazienti e metodi. Sono stati inclusi nell'analisi 517 pazienti con insufficienza renale cronica di grado moderato-severo (stadi 3-4, età 62 ± 10 anni, 312 M e 205 F) afferenti a 24 centri di Nefrologia.

Risultati. Il filtrato glomerulare stimato con la formula MDRD (MDRD-GFR: 36 ± 14 ml/min/1.73m²) era mediamente identico a quello calcolato a partire dalla cistatina-c (Cist-GFR: 35 ± 18 ml/min/1.73m²) ma le due stime non erano perfettamente correlate ($r^2=0.49$, P<0.001).