

III SESSIONE COMUNICAZIONI – MALATTIA RENALE CRONICA 2 SALA SATYRICON

Giovedì, 9 Ottobre 2008 – ore 15.20-16.30

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) È UN PREDITTORE PRECOCE ED INDIPENDENTE DI NEFROPATIA IN PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO TIPO 2

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

Introduzione. Il tubulo renale svolge un ruolo fondamentale nella genesi e nella progressione della nefropatia diabetica poiché è vittima inizialmente di insulti emodinamici e, successivamente, anche del danno indotto dalla proteinuria. 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, diversi studi hanno dimostrato che NGAL svolge un ruolo altresì importante in diverse patologie renali croniche (ADPKD, glomerulonefriti, vasculiti) che trovano nella fibrosi e nel danno tubulare una via finale comune verso l'uremia.

Scopo. Scopo del presente studio è quello di analizzare per la prima volta i livelli sierici ed urinari di NGAL in una serie di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 con diverso grado di interessamento renale.

Pazienti e metodi. Sono stati arruolati 28 volontari sani e 56 pazienti diabetici, classificati in 3 gruppi (normoalbuminuria, microalbuminuria, nefropatia diabetica) omogenei per sesso, età, BMI, HbA1c e durata di malattia. Sono stati raccolti i principali parametri biometrici ed antropometrici, nonché diversi indicatori di interessamento renale sierici ed urinari. I livelli di NGAL sierici (sNGAL) ed urinari (uNGAL) sono stati valutati tramite tecnica ELISA. Analisi statistiche di varianza e di correlazione uni- e multi-variata sono state effettuate allo scopo di valutare eventuali differenze tra gruppi nonché la presenza di correlazioni indipendenti.

Risultati. sNGAL, uNGAL e la frazione escreta di tale proteina (FeNGAL) sono risultati aumentati rispetto ai controlli in tutti i gruppi di pazienti ($p < 0.001$), persino in quelli senza segni precoci di nefropatia diabetica (normoalbuminurici). L'analisi ROC ha evidenziato un ottimo profilo diagnostico per uNGAL (AUC 0.910, valore cut-off 22 ng/ml) e sNGAL (AUC 0.969, valore cut-off 88 ng/ml) nell'individuare la presenza di malattia diabetica tra soggetti normoalbuminurici (pazienti+controlli). Si è inoltre riscontrato un progressivo incremento di tali indici tra i 3 gruppi, parallelo alla severità della compromissione renale. Correlazioni univariate, confermate come indipendenti da analisi multivariate, sono state inoltre osservate tra uNGAL e, rispettivamente, sNGAL (β : 0.50; $p < 0.03$), GFR (β : -0.66; $p < 0.04$) e proteinuria (β : 0.68; $p < 0.01$) nonché tra sNGAL e GFR (β : -0.51; $p < 0.05$).

Conclusioni. I risultati osservati suggeriscono un ruolo fondamentale di NGAL nella fisiopatologia degli adattamenti renali alla malattia diabetica. In particolare, il precoce incre-

(segue)

mento di NGAL in pazienti diabetici ancora privi dei classici segni di interessamento glomerulare conferma la recente ipotesi di una fase di sofferenza tubulare che precede il danno glomerulare. NGAL rappresenterebbe quindi, ad oggi, uno dei biomarker più precoci di interessamento renale in corso di diabete, aprendo quindi interessanti scenari nella diagnosi prematura di nefropatia diabetica silente. Quando la nefropatia è invece ormai manifesta, NGAL predice in maniera indipendente la funzione renale residua (GFR), rappresentando l'espressione del grado di sofferenza tubulare attiva presente nel contesto del danno renale cronico (Forest Fire Theory): ciò suggerisce un ruolo chiave di NGAL anche nella progressione della nefropatia diabetica.

1

IL PROGETTO PIRP (PREVENZIONE INSUFFICIENZA RENALE PROGRESSIVA) DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA: ANALISI DEI RISULTATI PRELIMINARI

Santoro A¹, Mandreoli M¹, Cristinelli J², Poietti PG², Buzio C³, David S³, Borgatti PP⁴, Lusenti T⁴, Baraldi A⁵, Giovannone C⁵, Albertazzi A⁶, Malmusi G⁶, Stefoni S⁷, Dalmastrì V⁷, Zuccalà A⁸, Di Nicolò PP⁸, Urbini S⁹, Zambianchi L⁹, Feletti C¹⁰, Baldrati L¹⁰, Catizone L¹¹, Russo G¹¹, Fusaroli M¹², Fabbri A¹², Cagnoli L¹³, Rigotti A¹³

¹U.O. Nefrologia, Dialisi e Iperensione, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna; ²U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale G. da Saliceto, Piacenza; ³U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore, Parma; ⁴U.O. Nefrologia e Dialisi, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; ⁵U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Ramazzini, Carpi, Modena; ⁶U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Policlinico, Modena; ⁷U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna; ⁸U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Nuovo, Imola; ⁹U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì; ¹⁰U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Bufalini, Cesena; ¹¹U.O. Nefrologia e Dialisi Arcispedale S. Anna, Ferrara; ¹²U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna; ¹³U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Infermi, Rimini

Introduzione. La regione Emilia Romagna ha patrocinato da circa 3 anni un progetto regionale a carattere clinico-assistenziale di prevenzione della malattia renale cronica (CKD), che coinvolge tutte le UO di Nefrologia ed i medici di Medicina Generale (MMG). Sono stati effettuati in tutte le province una serie di incontri per condividere con i MMG un percorso di identificazione precoce dei soggetti a rischio di MRC, ambulatori aperti espressamente dedicati ai pazienti con CKD o a rischio di svilupparla, ed è stato creato un registro informatizzato (registro PIRP), in cui sono raccolti i dati demografici, clinici e laboratoristici, i fattori di rischio e le co-morbidità dei pazienti affetti da CKD.

Scopo. Analizzare i dati dei pazienti prevalentemente al momento del primo inserimento nel registro PIRP.

Metodi. Tutte le UO della Regione contribuiscono ad implementare via web i dati di registro, che è strutturato per effettuare una sorveglianza longitudinale nel tempo di questi pz.

Risultati. In circa 2 anni dall'attivazione del registro PIRP, al 20 maggio 2008, il data base contiene le informazioni di 4723 pz (3090 maschi, 65%). Il 71% dei pz presenta una età >70 anni. La distribuzione dei pz in classi CKD, secondo K-DOQI è: CKD1: 0.4%; CKD2: 2%; CKD3: 44%; CKD4 43%; CKD5: 10.6%. Negli stadi più precoci di malattia (CKD1-CKD3), il rapporto M/F è 2/1, mentre nelle fasi più avanzate del CKD la prevalenza è identica nei maschi e nelle femmine. La nefropatia iniziale che ha portato all'insufficienza renale è riconducibile a: nefropatia diabetica 11.28%; nefropatia vascolare 52.9%; glomerulonefriti primitive e secondarie 5.6%; pielonefrite cronica e nefropatie interstiziali 6.3%; malattie cistiche 4%; Insufficienza renale non diagnosticata 20%. Il 35% dei pz è in una situazione di normo-peso (BMI 18.5-24.9), mentre il 42% presenta sovrappeso (BMI

(segue)

25-29.9). Solo un terzo dei soggetti non ha mai fumato, mentre i restanti due terzi si dividono tra fumatori attivi ed ex-fumatori. Per quanto riguarda la presenza di co-morbidità, oltre la metà dei pz presenta 3 o più co-morbidità. Il diabete (come co-morbidità) si rileva nel 30% dei pz; il 40% circa presenta malattie cardiovascolari. L'ipertensione arteriosa è presente fin dal primo inserimento nel registro nel 90% circa dei pz; di questi solo il 30% raggiunge target pressori inferiori a 130/80 mmHg. Il 43% dei pz presenta livelli di colesterolo totale > 200 mg/dL. Le statine e l'aspirina sono utilizzate rispettivamente nel 25% e 20% circa dei pazienti al momento del primo riferimento al nefrologo, mentre un 60% circa dei pz ipertesi utilizza ACE-I o sartani.

Conclusioni. Il Registro PIRP costituisce uno dei primi esempi di registro dei pazienti con CKD, in terapia conservativa. I dati preliminari documentano che la maggior parte dei pz con CKD presenta fin dal primo riferimento al nefrologo un numero elevato di co-morbidità, scarso controllo dei valori pressori e scarso utilizzo di farmaci cardio-protettori.

2

LA MALATTIA RENALE CRONICA È UN FORMIDABILE PREDITTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA POPOLAZIONE IPERTESA

Ravera M¹, Noberasco G², Re M¹, Filippi A², Cricelli C², Gallina AM², Cannavò R¹, Weiss U¹, Deferrari G¹

¹Nefrologia, Dialisi e Trapianto, DiMI, Università di Genova, Genova; ²Area cardiovascolare, Società Italiana di Medicina Generale (SIMG); ³Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università di Genova, Genova

Introduzione. La malattia renale cronica (CKD) si associa a significativo aumento del rischio cardiovascolare (CV). Tuttavia le Carte del Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità per il calcolo di questo rischio non prendono in considerazione la funzione renale né la presenza di CKD.

Scopo. Lo scopo del nostro studio è stato valutare la prevalenza di CKD e la relazione tra danno renale e rischio CV nella popolazione ipertesa.

Metodi. Nell'ambito di un progetto di collaborazione tra la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e la Società Italiana di Nefrologia è stato studiato un campione di 39.525 soggetti rappresentativo della popolazione ipertesa italiana estratto dal Database di HealthSearch della SIMG. Di ogni paziente sono stati analizzati sesso, età, pressione arteriosa (PA), classe e numero dei farmaci antiipertensivi, profilo lipidico, prevalenza di diabete, di dislipidemia, di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) all'ECG, di abitudine al fumo e dato anamnestico di pregressi eventi CV maggiori (infarto miocardico, angina e ictus). In ogni paziente il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato utilizzando la formula modificata desunta dallo studio MDRD. Tutti i soggetti sono stati infine divisi in due gruppi in base alla presenza di valori di GFR ≥ 60 ml/min e < 60 ml/min.

Risultati. Il campione in esame era costituito da 17.272 maschi e 22.253 femmine di età compresa tra 25 e 89 anni. I valori medi di PA erano $140 \pm 15/82 \pm 8$ mmHg. La prevalenza di diabete era 19%, quella di dislipidemia 61%, quella di IVS 6%. I fumatori attivi erano il 13%. Il GFR era 74 ± 12 ml/min. Il 23% dei soggetti aveva un GFR < 60 ml/min e il 6% aveva sofferto di almeno un evento CV maggiore in passato. Inoltre il 56% dei pazienti era iperteso ($PA \geq 140/90$ mmHg) nonostante assumesse terapia antiipertensiva, il 23% assumeva 3 o più farmaci antiipertensivi e il 66% era in terapia con ACE-inibitore (ACE-I) e/o antagonista recettoriale (ARB). Nel gruppo con GFR < 60 ml/min l'età era più avanzata ($p < 0.001$), prevaleva il sesso femminile ($p < 0.001$), i valori di pressione differenziale ($p < 0.001$) e di trigliceridemia ($p < 0.001$) erano più elevati e la prevalenza di IVS ($p < 0.001$) e di eventi CV pregressi ($p < 0.001$) era maggiore. Inoltre in questo gruppo solo il 23% dei pazienti era a target pressorio ($PA < 130/80$ mmHg) ed era maggiore il numero di pazienti che assumevano 3 o più farmaci antiipertensivi ($P < 0.001$) o erano sottoposti a terapia con ACE-I e/o ARB ($p < 0.001$). L'analisi di regressione logistica ha dimostrato una significativa associazione tra valori di GFR < 60 ml/min e presenza di IVS e di pregressi eventi CV maggiori (OR: 1.67, $p < 0.001$), addirittura superiore a quella osservata per il diabete (OR: 1.34, $p < 0.001$).

Conclusioni. La CKD si associa a significativo aumento del profilo di rischio CV nella popolazione ipertesa. Pertanto l'identificazione dell'interessamento renale appare una tappa fondamentale nella stratificazione del rischio CV di questi pazienti.

3

LA CISTATINA C È IL MIGLIOR MARKER DEL DECLINO DELLA VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE (GFR) NEL PAZIENTE ANZIANO SANO

Abaterusso C¹, Fontana G², Graziani M³, Tomei P¹, Lupo A¹, Zamboni M², Gambaro G¹
¹Divisione Clinicizzata di Nefrologia, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera-Università di Verona, Verona; ²Clinica Geriatrica, Dip. di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera-Università di Verona, Verona; ³Lab. Analisi Chim-Clin-Ematologiche, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera-Università di Verona, Verona

Introduzione. Il declino fisiologico del GFR è stimato in $1 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{anno}$ dopo i 50aa. La misura del GFR è un indispensabile strumento per l'identificazione precoce e il monitoraggio delle malattie renali, nonché per l'adeguamento della terapia. Le formule per la stima del GFR (eGFR) utilizzano principalmente la creatinina plasmatica (Cr). Tuttavia Cr non è un marker accurato di GFR soprattutto in anziani, donne, obesi e in pz. con iniziale riduzione del GFR rispetto al range normale. Le linee guida raccomandano la stima di eGFR principalmente con formule Cockcroft-Gault (CG) e MDRD.

Scopo. Determinare in una coorte di anziani sani e non istituzionalizzati il declino del GFR attraverso la misura di due marcatori di GFR: Cr e Cistatina C (CyC); l'impiego di alcune formule di eGFR; e la determinazione della composizione corporea.

Pazienti e metodi. Soggetti di ambo i sessi sono stati seguiti circa 5 anni. All'inizio del follow-up (F-up) i pz. non presentavano insufficienza renale e inabilità fisica. Il dosaggio di Cr, CyC, albuminemia, esame DXA, e le misure antropometriche sono stati eseguiti basalmente ed al termine del F-up. eGFR è stato determinato con 5 formule: CG, MDRD, HOE [Hoek FJ et al. NDT 2003;18:2024-31], VIR [Virga G et al. Nephron Clin Pract 2007;05: c43-c53], TAY [Taylor TP et al. NDT 2006;21: 84-7].

Risultati. 91 donne e 62 uomini con età media all'inizio dello studio di 71.87 ± 2.4 e 72.51 ± 2.29 anni, rispettivamente, e BMI [Kg/m^2] di 26.34 ± 4.44 e 27.01 ± 3.39 , hanno completato lo studio. Al termine del F-up in entrambi i sessi si riduce la massa magra (Kg) totale (LBM) e appendicolare (LBM-app): femmine LBM 34.7 ± 4.08 vs 34.2 ± 4.38 ($p < 0.01$); LBM-app 13.3 ± 1.98 vs 12.8 ± 2.00 ($p < 0.001$); maschi: LBM 52.2 ± 5.7 vs 50.3 ± 5.7 ($p < 0.001$) e LBM-app 21.1 ± 2.74 vs 19.93 ± 2.70 ($p < 0.001$). Cr ($\mu\text{mol/L}$) si riduce nei maschi 101.90 ± 17.47 vs 93.85 ± 20.21 ($p < 0.005$), ma non nelle femmine ($p = \text{NS}$). CyC (mg/L) aumenta in entrambi i sessi: maschi 1.29 ± 0.19 vs 1.44 ± 0.24 , femmine 1.31 ± 0.17 vs 1.42 ± 0.22 (entrambi $p < 0.001$). eGFR: femmine $\Delta\text{HOE} -0.92 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{anno}$ ($p < 0.001$), altre formule N.S.; maschi $\Delta\text{HOE} -1.25 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{anno}$ ($p < 0.001$), ΔMDRD e $\Delta\text{VIR} +0.65$ e $+0.836 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{anno}$, rispettivamente ($p < 0.05$), ΔTAY e $\Delta\text{CG} = \text{N.S.}$ LBM correla con Cr ($R^2 = 0.22$), ma non con CyC (N.S.)

Conclusioni. Con l'invecchiamento la Cr perde parte della capacità di predire la funzionalità renale in relazione alla riduzione di LBM; pertanto le formule di eGFR, che impiegano la Cr, risultano poco accurate nell'anziano portando addirittura ad un apparente incremento del GFR. I nostri risultati suggeriscono una specifica utilità della CyC nella valutazione della funzionalità renale nell'anziano sottolineando la sua indipendenza dalle modificazioni della composizione corporea età-correlate.

4