

NEFROLOGIA CLINICA

Iperensione / diabete

NA**NEFROANGIOSCLEROSI E IPERTENSIONE ARTERIOSA: C'È SEMPRE UN LEGAME?**

Barbano B, Gigante A, Martina P, Polidori L, Borghesi F, Renzulli R, Lai S, Di Donato D, Cianci R
Dai Nefro-Urologia, Sapienza, Università Di Roma

La nefroangiosclerosi (NAS) è considerata un danno renale determinato dall'ipertensione cronica che induce danno a livello renale attraverso almeno due meccanismi: la trasmissione della pressione sistemica nel parenchima renale o attraverso l'ischemia secondaria a lesioni steno-ostruttive dei vasi pre-glomerulari.

Nel nostro Registro biotipico nel periodo 2006-2009, la presenza di lesioni riconducibili alla NAS è riportata nel 40% del totale delle 202 biopsie prese in esame. In 10 pazienti non era possibile ricondurre le lesioni della NAS alla presenza di ipertensione arteriosa in quanto non presente in anamnesi.

C'è quindi sempre un legame tra ipertensione e NAS?

Il sistema **renina-angiotensina-aldosterone (RAA)** è capace di attività pro-fibrotica con meccanismi mediati direttamente da aldosterone e angiotensina II e promuove migrazione di cellule endoteliali e muscolari lisce, ipertrofia ed iperplasia delle cellule muscolari lisce e delle cellule mesangiali. Nei macrofagi sono presenti sia componenti del sistema RAA che altri fattori di crescita ad attività pro-fibrotica come il basic-FGF (basic fibroblast growth factor), il PDGF (platelet-derived growth factor), TGF- β (transforming growth factor) e il PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1).

La **predisposizione genetica** ha sicuramente un ruolo nella patogenesi della NAS. L'attivazione del sistema RAA è presente in un sottogruppo di popolazione di colore (AASK study) ed in quei soggetti che esprimono genotipi DD e ID del polimorfismo dell'ACE.

NAS e la sindrome CADASIL hanno in comune la mutazione del gene NOTCH3, che ha un ruolo nella regolazione della crescita cellulare, nella differenziazione e nell'apoptosi. La lesione tipica della sindrome CADASIL è il GOM (materiale osmiofilo granulare) nei pressi delle lesioni vascolari. Il GOM è stato ritrovato sia a livello del microcircolo cerebrale che a livello renale, come lesioni simil-nefroangiosclerotiche.

L'**aterosclerosi** è correlata ad un aumentato numero di glomeruli sclerotici, ed è possibile che lo stesso meccanismo che agisce sui vasi determini sclerosi glomerulare a livello mesangiale. Inoltre, la microembolizzazione colaterale, spontanea o favorita da procedure endovascolari, è in grado di provocare a carico del rene micro-infarti corticali.

L'endotelio in risposta allo "shear-stress" rilascia sostanze vasoconstrictrici e vasodilatatorie. La **disfunzione endoteliale** provoca una ridotta reattività allo stimolo vasodilatativo, mediato da ossido nitrico (NO), endotelina-1 (ET-1) ed acetilcolina. Il meccanismo profibrotico è legato alla capacità di ET-1 di attivarsi in seguito alla diminuzione dei livelli di NO, a livello del microcircolo renale, stimolando l'iperplasia intimale, che a sua volta provoca vasocostrizione, ischemia e sclerosi glomerulare. La disfunzione endoteliale va considerata una condizione predisponente al danno renale in corso di ipertensione arteriosa.

Conclusioni. Il fattore patogenetico principale della NAS è l'ipertensione arteriosa, anche se è possibile individuare altri co-fattori (sistema RAA, predisposizione genetica, aterosclerosi, disfunzione endoteliale) in grado di accelerarne o favorirne la comparsa. La nefroangiosclerosi è una patologia a genesi multi-fattoriale, il cui *primum movens* è probabilmente legato alla disfunzione endoteliale.

PO**ACE2 E ANGIOTENSINA 1-7 SONO AUMENTATI IN UN MODELLO UMANO DI IPOREATTIVITÀ CARDIOVASCOLARE. IMPLICAZIONI FISIOPATOLOGICHE**

Calò L¹, Schiavo S², Pagnin E², D'angelo A³, Pessina A²

¹Clinica Medica 4 e Nefrologia 1, Università-Azienda Ospedaliera, Padova; ²Clinica Medica 4, Università-Azienda Ospedaliera, Padova; ³Nefrologia 1, Università-Azienda Ospedaliera, Padova

ACE ed il suo omologo ACE2 svolgono un ruolo importante nell'ipertensione arteriosa e nella malattia cardiovascolare. Essi producono rispettivamente Angiotensina II (Ang II), vasocostrittore, induttore di rimodellamento cardiovascolare, ed Angiotensina 1-7 (ANG 1-7), vasodilatatore e fattore antirimodellamento. Inoltre, mentre Ang 1-7 ha proprietà antiaritmiche, ad elevate concentrazioni Ang 1-7 può indurre tachicardia ventricolare e morte improvvisa. A causa di queste azioni opposte di Ang 1-7 e Ang II, ACE2 può svolgere un ruolo essenziale nella regolazione della pressione arteriosa, nel rimodellamento cardiovascolare e nell'induzione di anomalie elettriche cardiache. Questo studio ha valutato in 10 pazienti con sindrome di Bartter/Gitelman (BS/GS), che hanno elevati livelli di Ang II ed un blocco endogeno del signaling di Ang II via recettore tipo 1, i livelli di ACE2 ed Ang 1-7 in confronto con 10 soggetti sani di controllo e 10 pazienti ipertesi essenziali non trattati. I pazienti con BS/GS sono stati anche considerati data la loro non completamente chiarita predisposizione alle aritmie cardiache. I livelli di ACE2 ed Ang 1-7 sono stati valutati in cellule mononucleate con western blot. Sia ACE2 (1.59±0.63) che Ang1-7 (2.26±1.18) erano significativamente elevati in BS/GS in confronto sia con i soggetti di controllo normotesi (0.98±0.45; p=0.021; 1.12±0.48, p=0.018 rispettivamente) che con i pazienti ipertesi (1.06±0.24; p=0.022; 0.72±0.28; p=0.005, rispettivamente). I livelli di ACE2 e Ang 1-7 erano correlati solo in BS/GS (r=0.914, p=0.001). Gli incrementi di ACE2 e Ang 1-7 osservati in BS/GS sono l'immagine speculare di quelli rilevati negli ipertesi e sono in accordo con le caratteristiche cliniche ed emodinamiche tipiche dei pazienti BS/GS, verosimilmente contribuendo ad esse. Inoltre gli incrementi di Ang 1-7 osservati in BS/GS, estrapolati a livello cardiaco, potrebbero anche contribuire a dare una ulteriore razionale spiegazione per le anomalie della conduzione elettrica cardiaca che, indipendentemente o in aggiunta alla cronica ipopotassiemia ed ipomagnesemia di questi pazienti, può portare a pericolose aritmie e morte cardiaca improvvisa riportate in alcuni casi di BS/GS.

PO**ARTERITE DI TAKAYASU: UNA PATOLOGIA A VOLTE NON DIAGNOSTICATA**

Bono L¹, Li Cavoli G¹, Tortorici L¹, Ferrantelli A¹, Vallone M², Rotolo U¹

¹Nefrologia Arnas Civico Palermo, ²Radiologia

Nell'Arterite di Takayasu la diagnosi può a volte essere ritardata o misconosciuta.

Descrizione del caso. Donna di 40 anni caucasica ricoverata nel 2006 per severa ipertensione e disturbi visivi; nel 1986 diagnosi presso altra struttura di ipertensione nefrovascolare con nefrectomia sn ed angioplastica della art.renale dx; nel 1994 ultima gravidanza complicata da gestosi. Da allora terapia con atenololo e amlodipina. All'ingresso: intensa astenia, cefalea, pallore, marcata asimmetria dei polsi radiali, notevole iposfigmia a sn. PAO: 150/90 a sn, 190/110 a dx: soffio all'auscultazione di tutti i grossi vasi. Organi addominali, esame neurologico e FO nella norma. Hb 9.8, PCR: 1.6, VES: 55, Creatinina 1, MDRD 79; proteinuria, immunoglobuline, C3-C4, ANA, ENA, anti-DNA, ANCA nella norma. LAC negativo. Normali Rx Torace ed ECG. Ecocardiogramma: lieve ipertrofia parietale, non difetti della cinesi. EF 65%. Rx addome: calcificazioni lungo il decorso dell'aorta addominale. Ecocolordoppler: rene dx DL 12.8 cm, regolare spessore parenchimale, ecogenicità corticale aumentata; art. renale con lesioni steno-ostruttive, aumento della velocità di picco sistolico come da stenosi significativa. Resistenze intraparenchimali lievemente aumentate; placca ipo-isoecogena in aorta add. e in sede sub renale con picco di velocità sistolica di 2.6 m/sec. Angio-TC: diffuso ispessimento parietale dell'arco aortico, del tronco comune e delle art. carotidi comuni, interne ed esterne bilateralmente, diffusa riduzione di calibro delle art. carotidi comuni e stenosi critica del III° medio della art. carotide comune di dx; occlusione dell'art. vertebrale di dx con regolare calibro dell'art. vertebrale sn.; nella norma l'aorta discendente; aorta addominale di calibro regolare con pareti diffusamente ispessite e calcifiche; occlusione dell'art. mesenterica superiore; stenosi ostiale critica del tripode celiaco; non alterazioni dell'art. renale dx e dell'asse iliaco.

Conclusioni. Viene posta diagnosi di Arterite di Takayasu. Praticata terapia con boli di metilprednisolone e.v., prednisone, micofenolato sodico, ticlopidina. Dopo 1 mese angioplastica percutanea con posizionamento di stent sia nell'arteria carotide comune di dx che nel tripode celiaco; miglioramento dei valori pressori e della sintomatologia. La paziente si è trasferita presso un'altra città. Ad oggi sta bene e continua la terapia antipertensiva ed immunosoppressiva.

PO**VALUTAZIONE DELL'ESPRESSIONE DIFFERENZIALE DEL FIBRINOPEPTIDE A E DI ALCUNI SUOI FRAMMENTI NEL SIERO DI PAZIENTI DIABETICI DI TIPO 1 CON NEFROPATIA**

Castoldi G¹, Mariani P¹, Gianazza E², Galbusera C², Mainini V², Zerbini G³, Bombardi C¹, Magni F², Galli Kienle M², Stella A¹

¹Clinica Nefrologica, Az. Osp San Gerardo, Dimep, Univ. Milano-Bicocca, Monza; ²Dip. Medicina Sperimentale, Univ. Milano-Bicocca, Monza; ³Unità Fisiopatologia Renale. Dip Nutrizione e Metabolismo, Ist. Scient. San Raffaele, Milano

Introduzione. La nefropatia diabetica rappresenta la principale causa di insufficienza renale terminale. Attualmente il primo segno clinico di nefropatia, la microalbuminuria, si manifesta dopo molti anni di diabete. E tuttavia verosimile che, nei pazienti predisposti, le prime alterazioni renali abbiano inizio fin dall'insorgenza del diabete stesso. Lo scopo di questo studio è individuare nel siero possibili biomarcatori precoci di nefropatia diabetica.

Metodi. I profili proteici del siero di controlli sani (n=9), di pazienti diabetici di tipo 1 senza microalbuminuria (T1D, n=10) e di pazienti diabetici di tipo 1 con microalbuminuria (T1DN, n=4) sono stati analizzati con la tecnica ClinProt/MALDI-ToF.

Risultati. L'analisi statistica ha evidenziato diversi peptidi differenzialmente espressi nei tre gruppi studiati. L'elevata complessità dei profili degli spettri ha richiesto l'uso di diversi algoritmi per la costruzione di un cluster di segnali capaci di discriminare le tre popolazioni. In particolare, un gruppo di cinque segnali (A= m/z 1014 ± 8 Da, B = m/z 1201 ± 8 Da, C = m/z 1445 ± 8 Da, D = m/z 1972 ± 8 Da e E = m/z 1532 ± 8 Da) differenzialmente espressi (p < 0.05) si sono mostrati in grado di distinguere i tre gruppi con una specificità del 100% e una sensibilità dell'80% (T1D)-100% (T1DN). La combinazione dei 5 segnali differenziava marcatamente i cluster, ma i tre gruppi potevano essere distinti già con due segnali. Tre peptidi differenzialmente espressi nel siero dei pazienti rispetto ai controlli sono stati identificati con LC-ESI MS/MS come il Fibrinopeptide A e due suoi frammenti. I due frammenti erano sotto-espressi nei pazienti diabetici, mentre il Fibrinopeptide A era sovra-espresso.

Conclusioni. I nostri risultati dimostrano che i peptidi identificati con questo approccio proteomico sono in grado di differenziare i pazienti diabetici di tipo 1 rispetto ai controlli sani e i pazienti diabetici di tipo 1 con nefropatia da quelli senza nefropatia.

POD

ADD-ON ETA RECEPTOR ANTAGONIST TO ACE INHIBITOR PROVIDES KIDNEY AND CARDIO PROTECTION IN ADVANCED TYPE 2 DIABETES IN RATSCattaneo S¹, Zoja C¹, Corna D¹, Marchetta M², Fiordaliso F², Gagliardini E¹, Zanchi C¹, Rottoli D¹, Remuzzi G¹, Benigni A¹¹Department of Molecular Medicine, Mario Negri Institute For Pharmacological Research, Bergamo, Italy; ²Department of Cardiovascular Research, Mario Negri Institute For Pharmacological Research, Milano

In about two-thirds of type 2 diabetic patients with overt proteinuria, ACE inhibitors provide imperfect renoprotection and cardiovascular risk remains elevated. These patients need novel therapeutic interventions, which hopefully synergize with ACE inhibitors. Here we evaluated the effect of ET_A receptor antagonist on top of ACE inhibitor in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats. Animals received orally from 4mo (when they were proteinuric) to 8mo: vehicle, sitaxsentan (60mg/kg), ramipril (1mg/L) or their combination. Sitaxsentan transiently reduced systolic blood pressure, did not affect proteinuria, but had marked anti-inflammatory effects with less infiltrates of monocytes/macrophages and reduced MCP-1 renal expression in respect with ZDF rats on vehicle. The combined therapy ameliorated hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia and limited glomerulosclerosis and tubular interstitial damage more than each drug alone. Myocyte hypertrophy, an adaptive response to massive cell loss, observed in the myocardium of ZDF rats on vehicle, was reverted by the combined therapy, that also improved myocardial angiogenesis, with a significant increase of capillary number, thereby re-establishing an adequate capillary network in the myocardium of ZDF rats. In conclusion, combination of ET_A receptor antagonist and ACE inhibitor can be considered a therapeutic option to lessen renal disease progression and cardiovascular dysfunction in type 2 diabetic patients who do not completely benefit from ACE inhibition.

CO

LA MICROALBUMINURIA PREDICE LO SVILUPPO DI MALATTIA RENALE CRONICA IN PAZIENTI NON DIABETICI CON IPERTENSIONE ESSENZIALEConti N, Viazzi F, Leoncini G, Baratto E, Storace G, Pontremoli R, Deferrari G
Dipartimento di Cardionefrologia, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedale Università San Martino, Genova

Scopo della ricerca. Un'aumentata escrezione urinaria di albumina è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di eventi cardiovascolari (CVE) e nefropatia clinica in pazienti diabetici. Tuttavia, rimane ancora da stabilire se la microalbuminuria sia in grado di predire lo sviluppo di insufficienza renale cronica (CRI) in pazienti non diabetici con ipertensione essenziale.

Materiali e Metodi. Abbiamo seguito per un follow-up medio di 11.8 anni un gruppo di 917 pazienti ipertesi, non diabetici, arruolati nella coorte dello studio MAGIC (Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications) tra il 1993 e il 1997. Il rapporto albumina/creatinina (ACR) è stato valutato al basale, in assenza di terapia, in un laboratorio centralizzato.

Risultati. Un totale di 10628 anni-persona di follow-up ha rivelato che la presenza di microalbuminuria è associata a un rischio aumentato di sviluppare CRI (RR 7.61, 95% CI 3.19 - 8.16, p < 0.0001), CVE (i.e., endpoint composito costituito da eventi cardiovascolari fatali e non fatali) con RR di 2.11 (95% CI 1.08 - 4.13, p < 0.028), e il composito dei due endpoint precedenti, con RR di 3.21 (95% CI 1.86 - 5.53, p < 0.0001). L'associazione tra microalbuminuria e sviluppo di CRI rimaneva significativa (RR 12.75, 95% CI 3.62-44.92, p < 0.0001), così come quella tra microalbuminuria e CVE (RR 2.58, 95% CI 1.32-5.05, p = 0.0056) pur tenendo in considerazione numerosi fattori potenzialmente confondenti quali età, sesso, BMI, pressione arteriosa sistolica, glicemia, acido urico, colesterolo-LDL, e filtrato glomerulare stimato.

Conclusioni. La microalbuminuria è un predittore indipendente di complicanze cardiovascolari e renali in pazienti non diabetici con ipertensione essenziale.

CO

IL FRUTTOSIO HA UN EFFETTO PROINFIAMMATORIO A LIVELLO DELLE CELLULE TUBULARI PROSSIMALICirillo P¹, Gersch MS², Mu W², Scherer P², Kim KM³, Gesualdo L⁴, Henderson G³, Johnson R², Sautin Y²¹Division of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32610, Division of Nephrology and Dialysis, University of Foggia, Foggia, Italy; ²Division of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32610; ³Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32610; ⁴Division of Nephrology and Dialysis, Department of Biomedical Sciences and Biogromed, University of Foggia, Foggia, Italy

Un eccessivo consumo di fruttosio potrebbe giocare un ruolo importante nell'induzione e nella progressione della sindrome metabolica, del diabete, delle malattie cardiovascolari e renali. Il fruttosio all'interno delle cellule viene metabolizzato dalla fruttokinasi (KHK) determinando una deplezione di ATP e di fosfati inorganici con conseguente attivazione della xantina ossidoreductasi (XOR) che determina un incremento della sintesi di acido urico. Questo studio si prefigge di esaminare gli effetti del fruttosio su cellule umane tubulari renali (HK2). Per concentrazioni di fruttosio simili a quelle registrate nel sangue periferico umano dopo un pasto abbondante a base di tale zucchero, il fruttosio ha indotto sintesi di MCP-1 e di radicali liberi dell'ossigeno. Tali eventi venivano annullati dallo stabile e duraturo silenziamento genico della KHK mediante transfezione con siRNA, dimostrando un ruolo chiave di tale enzima negli eventi proinfiammatori e proossidanti del fruttosio in tali cellule. Diversi antiossidanti e inibitori della XOR prevenivano la secrezione di MCP-1. Abbiamo rilevato la presenza di RNA per la XOR nelle HK2 e ne abbiamo documentato la sua attività identificando la sintesi di acido urico mediante spettrometria di massa. Il fruttosio ha determinato un incremento della sintesi intracellulare di acido urico e quest'ultimo di per sé ha indotto incremento di MCP-1. In sintesi, concentrazioni di fruttosio vicine a quelle postprandiali inducono mediatori proinfiammatori in un modello di cellule tubulari renali umane, coinvolgendo i radicali liberi dell'ossigeno e la sintesi di acido urico. La comprensione di tali meccanismi potrebbe fornire nuovi spunti alla ricerca farmacologica per individuare potenziali target terapeutici allo scopo di contrastare l'attuale epidemia di diabete, obesità e sindrome metabolica.

CO

EFFETTO COMBINATO DI ALBUMINURIA E RIDOTTO FILTRATO GLOMERULARE SULLO SVILUPPO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI E MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE IN PAZIENTI IPERTESI A BASSO RISCHIOConti N, Viazzi F, Leoncini G, Baratto E, Storace G, Pontremoli R, Deferrari G
Dipartimento Cardionefrologico, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedale Università San Martino, Genova

Scopo dello studio. È stato dimostrato che un filtrato glomerulare ridotto e la presenza di microalbuminuria (MA) sono fattori predittivi di mortalità ed eventi cardiovascolari nella popolazione generale, e nei pazienti ad alto rischio. Tuttavia, il loro potere prognostico combinato in pazienti ipertesi essenziali non diabetici non nefropatici non è mai stato indagato in precedenza. Pertanto, scopo dello studio è stato quello di valutare il ruolo prognostico del filtrato glomerulare e della microalbuminuria sulla morbilità cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause in pazienti con ipertensione essenziale a basso rischio cardiovascolare.

Metodi. Abbiamo seguito con un follow-up medio di 11.2 anni 837 pazienti ipertesi essenziali non diabetici arruolati dal 1993 al 1997 nella coorte dello studio MAGIC (Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications). Il rapporto albumina/creatinina (ACR) e il filtrato glomerulare stimato (eGFR) sono stati valutati al basale, in assenza di terapia. È stata definita disfunzione renale l'appartenenza al decile sesso-specifico più sfavorevole di filtrato (< 50.5 ml/min nelle donne, < 69.5 ml/min negli uomini) o di ACR (> 1.7 mg/mmol nelle donne, > 2.4 mg/mmol negli uomini). Gli endpoint primari erano lo sviluppo di eventi cerebrovascolari e cardiaci non fatali (CVE), l'endpoint composito di CVE e mortalità per tutte le cause (CEP), e l'endpoint composito di CVE e insufficienza renale cronica (CRE).

Risultati. Nel corso di 9374 anni-persona di follow-up, il tasso di incidenza per CVE, CRE, e mortalità da tutte le cause era 6.3, 7.8 e 3.1/1000 anni-persona, rispettivamente. La presenza di disfunzione renale era associata ad un rischio aumentato di CVE (RR 2.21, 95% CI 1.20-4.01, p=0.011), CEP (RR 1.86, 95% CI 1.07-3.23, p=0.027), e CRE (RR 2.56, 95% CI 1.48-4.40, p<0.001) anche dopo correzione per numerosi fattori quali il genere, la durata e la severità dell'ipertensione, e il colesterolo totale.

Conclusioni. La disfunzione renale è un fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze cardiorenali e mortalità per tutte le cause indipendentemente da altri fattori di rischio tradizionali potenzialmente confondenti in pazienti non diabetici con ipertensione essenziale.

PO

CRESCENTE INCIDENZA DI IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO IN UNA POPOLAZIONE DI SOGGETTI IPERTESI AFFERENTI ALLA NEFROLOGIA: STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO

Del Giudice A, Cicchella A, Damiani F, D'Errico M, Di Giorgio G, Gesuete A, Grifa R, Guida C, Lauriola V, Miscio F, Piemontese M, Pompa G, Scarlatella A, Vergura M, Aucella F
U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Scienze Mediche, Osp. Casa Sollievo della Sofferenza, Irccs, San Giovanni Rotondo, Foggia

Introduzione. L'evidenza di una prevalenza di iperaldosteronismo primitivo (primary aldosteronism, PA) maggiore di quanto solitamente ritenuto ha trovato conferma negli anni più recenti, come documentano anche i risultati dello studio PAPY, che ha coinvolto molti centri italiani per l'ipertensione, tra cui alcune unità di nefrologia. Emerge altresì sempre più evidente la correlazione del PA con la patologia renale, oltre che con quella cardiaca-vascolare e con la sindrome metabolica.

Scopi. Presentare i risultati di uno studio osservazionale retrospettivo relativo a 47 pazienti inviati alla nostra unità dal 1987 al 2009 per ipertensione arteriosa a bassa renina ed elevato aldosterone, valutati con l'adozione dei criteri diagnostici correnti.

Pazienti e metodi. I pazienti, 30 femmine e 17 maschi, di età 30-73 anni (media 46.6±9.0), sono stati identificati sulla base dell'esame dei registri ospedalieri e delle relative cartelle cliniche. Tutti avevano sospeso la terapia antiipertensiva o erano in trattamento con α -bloccanti. Tutti erano stati sottoposti a screening per PA mediante la determinazione del potassio sierico, della concentrazione plasmatica di aldosterone (PAC) e dell'attività plasmatica della renina (PRA), sia dopo il riposo notturno a letto che dopo 3 ore di stazione eretta e deambulazione. In tutti i casi è stato calcolato il rapporto PAC/PRA (aldosterone/renin ratio, ARR), dopo aver adottato l'artificio di aumentare a 0.2 ng/ml/h i valori di PRA eventualmente risultati inferiori, considerato che l'ARR è influenzato dal denominatore (la PRA). A partire dal 2003 abbiamo introdotto nell'iter diagnostico i test di conferma: infusione di salina isotonica in 4 ore (SIT) - 28 pazienti - o somministrazione di captopril - 2 pazienti. La tomografia computerizzata (CT) dei surreni è stata eseguita in 43 pazienti, la scintigrafia surrenalica con I-colesterolo in 21 ed il *sampling* venoso surrenalico (AVS) in 5. Per la diagnosi di PA abbiamo adottato i seguenti valori di *cut-off*: PAC ≥ 15 ng/dl, ARR ≥ 40 ng/dl di PA per ng/ml/h di PRA; per la conferma, valori di PA ≥ 6 ng/dl dopo SIT o di ARR ≥ 40 dopo captopril. La CT, la scintigrafia e l'AVS - quando eseguiti - hanno consentito la diagnosi di sottotipo.

Risultati. In tutti i pazienti la PAC era >15 ng/dl e la PRA era <1 ng/ml/h. Adottando i livelli di *cut-off* riportati sopra, è stata esclusa, durante il riesame dei casi, la diagnosi di

PA in 7 pazienti per ARR <40 . In 40 pazienti è stata posta diagnosi di PA, confermata in 20 (PAC ≥ 6 ng/dl al SIT) e non confermata in 8 (in 6 per PAC <6 ng/dl al SIT e in 2 per ARR <40 dopo captopril). In un altro caso la conferma è stata fornita dall'AVS e in 3 altri - non sottoposti a SIT - dall'esame istologico dell'adenoma rimosso chirurgicamente. La concordanza dei dati della CT, della scintigrafia e dell'AVS ha consentito di precisare in 15 casi la diagnosi di sottotipo, che è stata in 8 di iperplasia surrenalica ed in 7 di adenoma. Complessivamente, i pazienti diagnosticati come aventi un PA sono aumentati da 8 nel periodo 1987-2002 a 32 nel periodo 2003-2009.

Conclusioni. I risultati della nostra osservazione confermano la crescente frequenza di diagnosi di PA tra i soggetti ipertesi, sulla base di un approccio che, partendo dal sospetto clinico ed applicando i rigorosi criteri diagnostici correnti, porti alla diagnosi finale di sottotipo.

PO

STENOSI ATEROMASICA DELL'ARTERIA RENALE: ANGIOPLASTICA E TERAPIA MEDICA A CONFRONTO

Gaggi R, Botticelli I, Sgarlato V, Santoro A
U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Ipertensione, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

La stenosi su base aterosclerotica dell'arteria renale (ARAS) rappresenta a tutt'oggi una patologia che non raccoglie un consenso unanime per quanto concerne l'approccio sia diagnostico che terapeutico. I criteri clinico strumentali che portano ad una scelta orientata verso l'angioplastica (PTRA) o verso la sola terapia medica non sono ancora uniformemente condivisi ed inoltre non esiste ancora evidenza che la rivascolarizzazione sia in grado di migliorare l'outcome clinico se confrontato con una terapia medica "ottimale", in cui alla terapia antiipertensiva si associ l'antiaggregante e la statina.

In questo studio abbiamo esaminato retrospettivamente 62 pazienti (età media 67.5 aa, M 35, 15 pz con diabete) affetti da ARAS, con stenosi valutabile all'eco-color-doppler $\geq 75\%$, diagnosticate negli anni 2003-2007.

36 pz (età media 62.2 aa, maschi 24) sono stati sottoposti a PTRA (gruppo 1) e 26 pz (età media 74.8, maschi 10) sono stati trattati con la sola terapia medica (gruppo 2).

I criteri adottati per procedere alla PTRA:

- ARAS con tutto il parenchima a valle della stenosi, specie se associato a progressiva o rapida riduzione del filtrato;
- Pressione arteriosa non controllata, nonostante l'associazione di più farmaci antiipertensivi;
- Episodi di "flush pulmonary edema", in cui veniva esclusa l'origine cardiogena;
- Necessità di interventi cardiocirurgici programmati in circolazione extracorporea (CEC), dove l'ipopertensione cui è sottoposto il rene può rendere critica l'ischemia del rene con ARAS.

Il tempo 0 (T0) del follow-up per il gruppo 1 era rappresentato dalla PTRA e per il gruppo 2 dall'inizio della ottimizzazione della terapia medica; i pz di entrambi i gruppi avevano a disposizione almeno 4 controlli nei 18 mesi successivi (T18).

Risultati:

PA	PTRA	Tr medica	p
↑	22% (8/36)	31% (8/26)	ns
=	66% (24/36)	57% (15/26)	ns
↓	11% (4/36)	11% (3/26)	ns
VFG	PTRA	Tr medica	p
↑	22% (8/36)*	11% (3/26)	< 0.05
=	67% (24/36)	77% (20/26)	ns
↓	11% (4/36)	11% (3/26)	ns

*Il miglioramento del VFG dopo PTRA è presente nel 33% dei pz in cui tutto il parenchima è a valle della stenosi (pz con ARAS bilat o ARAS monolaterale in rene unico funzionale) vs il 16% dei pz con stenosi monolaterale.

LEGENDA:

Pressione arteriosa

↓ : PAM ridotta in modo stabile di almeno 10 mmHg da T0 a T18

= : PAM con variazioni < 10 mmHg da T0 a T18

↑ : PAM aumentata in modo stabile di almeno 10 mmHg da T0 a T18

VFG

↑ : incremento $\geq 15\%$ da T0 a T18

= : modificazioni non superiori al 15% da T0 a T18

↓ : riduzione $\leq 15\%$ da T0 a T18

Nel 16.6% (6 pz) dei pz la PTRA si complicava con: ristenosi precoce (2 pz), trombosi acuta dell'arteria renale (1 pz), tromboembolismo di colesterolo (3 pz).

Conclusioni: Non abbiamo evidenziato differenze significative per quanto riguarda il controllo pressorio nel gruppo di pz sottoposti a PTRA confrontato con il gruppo trattato con la sola terapia medica. Riguardo agli effetti della PTRA sulla funzione renale abbiamo osservato un miglioramento del VFG statisticamente significativo nel gruppo sottoposto a PTRA, specie nei pz in cui tutto il parenchima è a valle della stenosi.

(segue)

CO

AN ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONIST ON TOP OF ACE INHIBITION NORMALIZES PROTEINURIA OF EXPERIMENTAL DIABETES AND FULLY PREVENTS RENAL LESIONS BY LIMITING PODOCYTE DYSFUNCTIONGagliardini E¹, Corna D¹, Zoja C¹, Sangalli F¹, Carrara F¹, Rossi M¹, Conti S¹, Rottoli D¹, Longaretti L¹, Remuzzi A², Remuzzi G³, Benigni A¹¹Department of Molecular Medicine, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Bergamo, Italy; ²Mechanical and Industrial Engineering Department, University of Bergamo, Italy; ³Unit of Nephrology and Dialysis, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo, Italy

Introduction and aims. Previous studies documented that ACE inhibitors (ACEi) or endothelin receptor antagonists prevent the development of proteinuria and delay the progression of diabetic nephropathy. However, they provide only imperfect protection when given in advanced diabetes. Here we evaluated the effect of simultaneously blocking angiotensin II synthesis and endothelin-1 (ET-1) activity as a multimodal intervention to implement renoprotection in overt diabetic nephropathy. The effects of combined therapy on glomerular barrier size-selective properties and podocyte structure and function were also investigated.

Methods. Uninephrectomized rats made diabetic by streptozotocin received orally placebo, lisinopril (12.5mg/L in drinking water), the selective ET_A receptor antagonist (ET_ARA) avosentan (Speedel Pharma Ltd., 30mg/kg by gavage), or their combination from month 4 (when animals had proteinuria) to 8. A group of healthy rats was used as control. Blood pressure, proteinuria, albuminuria, glomerular size-selectivity by graded-size Ficoll molecule fractional clearance, renal damage, podocyte number and nephrin expression were assessed.

Results. Avosentan partially limited the increase of blood pressure, proteinuria and albuminuria. Lisinopril normalized blood pressure and reduced proteinuria and albuminuria to a greater extent than ET_ARA. Combined therapy was even more effective in reducing proteinuria and albuminuria than single drugs. This effect was associated with an improvement of glomerular size-selectivity of diabetic rats as reflected by reduced presence of large pores perforating the glomerular membrane that are responsible for the passage of circulating large macromolecules into the urinary space in diabetes. Renal lesions in placebo diabetic rats were reduced by avosentan and lisinopril and normalized by the combined therapy. Morphometric analysis revealed a significant loss of podocyte number per glomerulus in diabetic rats receiving placebo in respect to controls. A similar protection from podocyte depletion was observed with ET_ARA and ACEi. Normalization of podocyte number was only achieved by combined therapy. Defective nephrin expression in diabetes was prevented by each drug given alone or combined.

Conclusions. Add on ET_ARA to ACEi afforded complete renoprotection in overt diabetic nephropathy by normalizing size-selectivity of the glomerular barrier and preserving podocyte integrity and function. These findings provide a novel route to therapy and remission of the disease for diabetic patients not completely responsive to ACEi.

POD

LA RIDUZIONE DELL'INTAKE DI SALE INFLUENZA L'INFIAMMAZIONE NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA ESSENZIALE?Leonardis D, Cutrupi S, Tripepi G, Tripepi R, Zoccali C, Mallamaci F
Cnr-Ibm & Uo di Nefrologia, Reggio Calabria, Italy

Il sale è uno dei principali fattori ambientali implicati nelle malattie aterosclerotiche e nell'alto rischio cardiovascolare (CV) di queste malattie. D'altra parte l'aterosclerosi è un processo infiammatorio e studi di popolazione indicano che i livelli pressori si associano alle citochine infiammatorie. Il rapporto tra intake di sale ed infiammazione è controverso. Studi osservazionali hanno rilevato una correlazione diretta tra biomarcatori dell'infiammazione ed intake di sale mentre studi di intervento sequenziali, non randomizzati, non hanno confermato questa associazione. Noi abbiamo analizzato il rapporto tra intake di sale, le due principali citochine infiammatorie (TNF- α e IL-6) e le due maggiori citochine prodotte dal tessuto adiposo (la leptina, ad azione pro-infiammatoria, e l'adiponectina, anti-infiammatoria) in 32 pazienti con ipertensione arteriosa essenziale (età: 48 \pm 8 anni, 23 M e 9 F) di grado lieve/moderato, mai trattati o con un wash out farmacologico prolungato. I pazienti sono stati sottoposti in modo randomizzato e cross-over ad una dieta che riflette i livelli abituali di esposizione al sale nei paesi occidentali (200 mMol/d) ed ad una a basso contenuto di sale (20 mMol/d), ciascuna di una settimana.

Sia la pressione arteriosa sistolica (135 \pm 9 mmHg vs 128 \pm 9 mmHg) che la pressione arteriosa diastolica (86 \pm 7 mmHg vs 84 \pm 7 mmHg) si riducevano nella dieta a basso sodio (p<0.005). Come atteso vi era un'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone nella dieta iposodica (PRA, mediana: 2.5 ng/ml/h vs 0.9 ng/ml/h; aldosterone, mediana: 119 pg/ml vs 49 pg/ml). L'adiponectina era sensibilmente ridotta (-16%) nella dieta a basso sodio (48 \pm 24 mg/ml) rispetto a quella ad alto sodio (57 \pm 29 mg/ml)(p<0.001). Le variazioni dell'intake di sale riducevano in maniera modesta (-9%) anche se altamente significativa (p=0.003) il TNF- α (basso sodio: 2.5 \pm 1.0 pg/ml vs alto sodio: 2.3 \pm 1.0 pg/ml) ma non avevano influenza né sull'IL-6 (basso sodio: 2.6 \pm 2.2 pg/ml vs alto sodio: 2.6 \pm 1.9 pg/ml) né sulla Leptina (7.7 \pm 5.1 ng/ml vs 7.4 \pm 5.2 ng/ml). Ulteriori analisi di regressione multipla (dati aggiustati per età e sesso) indicavano che le variazioni dell'adiponectina erano indipendenti dalle concomitanti variazioni pressorie.

Nel breve termine, la restrizione dell'apporto di sale, indipendentemente dalle variazioni pressorie, riduce i livelli di una citochina anti-infiammatoria come l'adiponectina e non ha effetti importanti sulle citochine infiammatorie. Questi risultati indicano che è improbabile che nell'ipertensione essenziale la protezione cardiovascolare derivante da un ridotto apporto di sale dipenda da un'attenuazione dei processi infiammatori sistemici e suggeriscono che la riduzione dei livelli circolanti di una molecola anti-infiammatoria come l'adiponectina potrebbe attenuare i benefici di questo intervento non farmacologico.

PO

TRANDOLAPRIL E REGRESSIONE DELLA RETINOPATIA IN PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2: UNA ANALISI DELLO STUDIO BENEDICTIliev I¹, Filippini M², Tadini S², Perna A³, Ganeva M¹, Ene-Iordache B¹, Trevisan R³, Bossi A³, Cravedi P¹, Remuzzi G⁴, Ruggenenti P⁴¹Centro di Ricerche Cliniche 'Aldo & Cele Daccò' Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Bergamo; ²Unità di Oftalmologia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo; ³Unità di Diabetologia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo; ⁴Unità di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo

Razionale. La Retinopatia è una frequente complicanza del diabete e rappresenta una delle principali cause di cecità nel mondo. Studi precedenti hanno dimostrato che inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone possono ridurre l'incidenza e la progressione della retinopatia in questi pazienti. Obiettivo del presente studio era di verificare se inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) possono indurre più efficacemente di altri farmaci anti-ipertensivi, la regressione della retinopatia, a parità di controllo della pressione arteriosa (PA) e della glicemia in pazienti con diabete di tipo 2.

Metodi. Abbiamo confrontato l'incidenza di regressione della retinopatia (outcome principale) in 90 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 inclusi nel Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT), affetti da retinopatia pre-proliferativa o proliferativa alla valutazione basale e randomizzati ad almeno 3 anni di terapia con l'ACEi trandolapril (2 mg/die) o con un non-ACEi. Il trattamento mirava ad ottenere una PA sistolica/diastolica <120/80 mmHg ed una HbA1C <7%. Secondariamente, lo studio mirava a valutare l'incidenza di retinopatia nei pazienti inclusi nel trial senza segni di patologia retinica all'inclusione.

Risultati. In un periodo di follow-up mediano di 35.8 mesi (range interquartile: 12.4-60.7 mesi), la retinopatia è regredita in 27 pazienti (30.0%). La regressione si è verificata in 18 pazienti su 42 (42.9%) in ACEi ed in 9 pazienti su 48 (18.8%) in terapia non-ACEi [HR aggiustato per caratteristiche all'inclusione nello studio (95% CI): 2.75 (1.18-6.42), p=0.0193]. Trattamenti concomitanti con o senza calcio-antagonisti non diidropiridinici non hanno condizionato in modo apprezzabile l'incidenza di regressione della retinopatia. La comparsa di nuovi episodi di retinopatia si è verificata in 33 pazienti su 229 (14.4%) in trandolapril ed in 28 pazienti su 231 (12.1%) sottoposti a non-ACEi (p=0.90).

Conclusioni. La terapia con ACEi ha un effetto aggiuntivo rispetto al controllo intensificato della pressione arteriosa e del metabolismo glucidico nel promuovere la regressione della retinopatia diabetica in pazienti con diabete di tipo 2.

NA

MICROALBUMINURIA AND DIABETES KIDNEY DISEASEParaskevi M¹, Paratiris S¹, Fotopoulou I¹, Kaskani M¹, Drakoulou O², Goula K², Nikolopoulou A¹¹Hematology Laboratory, St Andrews General State Hospital, Patras, Greece; ²Nephrology Department, St Andrews General State Hospital, Patras, Greece

Introduction and Aim. Microalbuminuria is defined as albumin excretion in the urine greater than 30-300 mg/24 hours or an albumin-to-creatinine ratio (A/Cr) greater than 30 mg/g creatinine in a morning first sample. In Diabetes microalbuminuria is an early sign of diabetic kidney disease. It predicts strongly clinical nephropathy progression of renal disease in high-risk population. Screening for microalbuminuria on a regular basis may help to identify a subgroup of patients with a cluster of proven and modifiable risk factors.

Methods. We used the 2000 DCA Analyzer (BAYER), a quantitative assay for microalbumin/creatinine in urine and a quantitative assay for hemoglobin A1c in blood. The total number of patients was 893. Patients with diabetes mellitus type 1 and type 2 - aged between 16 to 70 years old - had two elevated tests of (A/Cr) separated by 3 and 6 months.

Results. 336 out of 893 patients showed abnormal A/C ratio. 246 of them showed abnormal HbA1c and 91 of them normal HbA1c.

Conclusions. In diabetic patients with normal HbA1c, (A/Cr) can be elevated. Sufficient proof has been collected to support the role of microalbuminuria as a predictor of kidney disease in high risk population. Consequently the screening test should include measurement of HbA1c and (A/Cr) in patients with normal HbA1c or not.

Discussion. Urinary albumin levels can vary widely from samples in the same patient, with day to day coefficients of variation as high as 50%. Factors that can increase urinary albumin excretion include urinary tract infection, congestive heart failure, exercise, fever and poor glycemic control. At least two elevated A/Cr in a follow-up of 3 or 6 months are enough for the diagnosis of microalbuminuria. In diabetic patients with normal HbA1c, A/Cr can be elevated. Microalbuminuria predicts clinical nephropathy and death in patients with type 1 diabetes. In this population microalbuminuria has also been associated with high blood pressure, long-standing diabetes and poor glycemic control. In patients with diabetes mellitus type 2 it has not been clearly proved to predict overt nephropathy.