

Modulazione del metabolismo dell'arginina nell'insufficienza renale cronica del ratto

A. Pisani¹, A. Cesaro¹, G. Sansone¹, R. Alfieri², P. Stanziale¹, F. Uccello¹,
B. Cianciaruso¹, M. Sabbatini¹

¹Cattedra di Nefrologia Medica e ²Dipartimento di Biochimica e Biotecnologia Medica, Università degli Studi Federico II, Napoli

Riassunto

Premesse. La somministrazione cronica di Arginina (ARG) rallenta la progressione dell'insufficienza renale cronica nel ratto "remnant" (REM, 5/6 di nefrectomia) attraverso la maggiore produzione di ossido nitrico. Altri studi sperimentali non hanno confermato tali dati. Scopo del presente lavoro era cercare di ottenere risultati positivi sulla funzione renale attraverso l'inibizione dell'enzima arginasi, che metabolizza ARG a ornitina ed a poliamine e prolina, coinvolte nei processi di fibrosi interstiziale.

Metodi. Sono stati studiati 3 gruppi di ratti: a) ratti REM non trattati (Gruppo REM, n=8); b) ratti REM trattati con ARG (1%) nell'acqua da bere (Gruppo ARG, n=10); c) ratti REM nutriti con una dieta priva di manganese, cofattore essenziale dell'arginasi (Gruppo MNF, n=8). I ratti erano osservati per 8 settimane e venivano poi preparati per uno studio emodinamico.

Risultati. La dieta priva di Mn⁺⁺ induceva una riduzione dell'attività arginasi del 30% e non era associata a modificazioni del peso corporeo e del turnover idrosalino rispetto agli altri gruppi. Nel Gruppo REM, GFR era 0.79±0.07 ml/min/g di peso rene; esso risultava più elevato sia nel Gruppo ARG (+44% vs REM, p<0.001) che nel Gruppo MNF (+49% vs REM, p<0.001). Non vi erano differenze tra i Gruppi nella pressione arteriosa, Htc, e nell'introito di acqua e cibo. L'aumento di GFR osservato nel Gruppo MNF era secondario alla riduzione delle resistenze vascolari renali (-38%) ed all'aumento del flusso plasmatico renale (+66%, p<0.05), con un pattern sovrapponibile a quello del Gruppo ARG. Dopo 8 settimane, la proteinuria era 298±145 mg/24h nel Gruppo REM, e risultava significativamente ridotta nei Gruppi ARG and MNF (-52% e -57% vs REM, rispettivamente, entrambi p<0.05).

Conclusioni. In conclusione, la riduzione dell'attività arginasi nel ratto REM ha effetti renali simili a quelli già riscontrati con il supplemento di ARG.

PAROLE CHIAVE: Ratto remnant, Arginina, Arginasi, Insufficienza renale cronica, Proteinuria

Modulation of argine metabolism in remnant rats

Background. Chronic administration of arginine (ARG) slows the progression of chronic renal failure (CRF) and reduces proteinuria in remnant (REM) rats (5/6 nephrectomy) through increased production of nitric oxide. Studies on different models of renal disease did not confirm the beneficial effects of exogenous ARG. Aim of the present study was to evaluate whether it was possible to slow the progression of CRF in REM rats through the inhibition of arginase, the enzyme which metabolizes ARG to ornithine and, hence, to polyamines and proline, both involved in tissue repair and fibrosis.

Methods. Three groups of rats were studied: a) untreated REM rats (Group REM, n=8); b) REM rats treated with ARG (1%) in tap water (Group ARG, n=10); c) REM rats fed a diet free of manganese, an essential cofactor for arginase activity (Group MNF, n=8). All the rats underwent metabolic and clearance studies for 8 weeks, then a hemodynamic study was performed.

Results. Mn⁺⁺-free diet decreased arginase activity by 30% in liver, and was not associated with any change in body weight gain with respect to other Groups. Our results showed that GFR (inulin Cl.) was 0.79±0.07 ml/min/g kidney wt. in

REM rats; it resulted higher both in Group ARG (+44% vs REM, $p < 0.001$) and in Group MNF (+49% vs REM, $p < 0.001$). There were no differences in BP, Htc, or in salt turnover among groups. Renal hemodynamics studies showed that the rise in GFR in Group MNF vs Group REM was secondary to a striking decrease in renal vascular resistances (-38%) and the consequent rise in renal plasma flow (+66%, $p < 0.05$), a pattern comparable to Group ARG. After 8 weeks, proteinuria, which was 298 ± 145 mg/24 hours in Group REM, was significantly reduced in Group ARG and MNF (-52% and -57% vs REM, respectively, both $p < 0.05$).

Conclusions. In REM-rats inhibition of arginase activity has renal effects similar to those obtained with oral administration of ARG. (*Giorn It Nefrol* 2001; 18: 285-90)

KEY WORDS: Remnant rat, Arginine, Arginase, Chronic renal failure, Proteinuria
