

## DIALISI PERITONEALE

**Peritoneal dialysis in refractory end-stage congestive heart failure: A challenge facing a no-win situation**

Gotloib L, Fudin R, Yakubovich M, Vienken J  
Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (Suppl 7): 32-6.

*Studio prospettico, ma non randomizzato su 20 pazienti in classe IV NYHA con controindicazioni al trapianto cardiaco. Trattamento iniziale con CVVH o Emofiltrazione Sequenziale, seguito da Dialisi Peritoneale Automatizzata.*

*Dopo un anno di trattamento si sono riscontrati: riduzione del 30% del rapporto del tempo di sistole, tendenza a riduzione del contenuto fluido toracico e ad aumento del lavoro cardiaco sinistro (non è riportata purtroppo la significatività statistica), ma il dato più importante è stato il passaggio alla classe I NYHA. Il confronto storico con il periodo precedente ha dimostrato una riduzione netta dell'ospedalizzazione dovuta a scompenso (13 episodi in un anno contro 157;  $p < 0.001$ ): l'incidenza di peritonite era prossima ad un episodio ogni 4 anni e la mortalità del primo anno è stata del 10%.*

*In discussione viene sottolineato come dati precedenti abbiano dimostrato un buon effetto delle metodiche extracorporee, ma solo nel breve termine, mentre questo studio dimostra l'efficacia della DP anche dopo un anno. Sono analizzati i possibili vantaggi del filtro peritoneale nella rimozione di citochine ed altre sostanze a possibile effetto deprimente il miocardio. Viene infine proposto uno studio multicentrico, indicando la non necessità di un gruppo di controllo poiché nei pazienti non trattati la mortalità risulta essere dell'85% ad un anno.*

**The role of peritoneal dialysis in the treatment of refractory heart failure**

Kagan A, Rapoport J  
Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (Suppl 7): 28-31.

*L'articolo riporta tre casi emblematici di trattamento di scompenso cardiaco refrattario mediante dialisi peritoneale e riferisce, purtroppo solo in una tabella dati su altri 5 casi. Nella discussione viene affrontato anche l'aspetto tecnologico cioè l'uso di soluzioni con icodestrina e della Dialisi peritoneale Automatizzata.*

*Purtroppo si tratta solo di casi aneddotici, ma non vi sono studi di adeguata casistica pubblicati riguardanti pazienti con forme gravi di scompenso cardiaco. Spesso la letteratura ha dimostrato che i teorici vantaggi della DP sull'apparato cardiovascolare non si traducono in un outcome clinico più favorevole rispetto all'emodialisi, ma in quegli studi non era affrontato specificatamente il problema dello scompenso refrattario che, invece, in più di una segnalazione sembra giovare della DP. L'articolo va letto per aggiungere anche questa possibilità all'elenco delle opzioni da valutare in presenza di paziente con scompenso cardiaco. Il lavoro va letto come completamento allo studio di seguito sintetizzato*

## EMODIALISI

**Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux-haemodialysis: A randomized prospective study**

Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG, Bekers O, Menheere P, Hover L, Klaassen L, van der Sande FM, Cheriex EC, Meert N, Leunissen KM, Kooman JP  
Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1155-63.

*L'accumulo di tossine uremiche di peso molecolare maggiore potrebbe avere un effetto negativo sullo stato cardiovascolare e nutrizionale dei pazienti emodializzati ed influenzare la sintomatologia uremica. La loro clearance può essere aumentata con l'uso dell'emofiltrazione.*

*Pertanto, l'effetto di un'emodialisi low-flux (dialisato ultrapuro; membrane in poliammide) e dell'emofiltrazione on-line pre-diluzione sui parametri cardiovascolari e nutrizionali, sui livelli interdialitici di tossine uremiche e sulla qualità di vita furono valutati durante un follow-up di un anno in 40 pazienti randomizzati.*

*Non fu osservata nessuna variazione nei parametri cardiovascolari durante il trattamento di emofiltrazione on-line pre-diluzione rispetto all'emodialisi low-flux. Per converso, l'emofiltrazione on-line pre-diluzione risultò in marcate variazioni nel profilo di tossicità uremica, in un miglioramento del benessere fisico ed in un piccolo miglioramento dello stato nutrizionale.*

### **Nocturnal hemodialysis increases arterial baroreflex sensitivity and compliance and normalizes blood pressure of hypertensive patients with end-stage renal disease**

*Chan CT, Jain V, Picton P, Pierratos A Floras JS*  
Kidney Int 2005; 68: 338-44.

*Gli Autori hanno ipotizzato che l'emodialisi notturna quotidiana (6 x 8 ore/settimana) sia in grado di migliorare la risposta barorecettoriale arteriosa relativa alla frequenza cardiaca nei pazienti uremici cronici ipertesi in dialisi attraverso un meccanismo vascolare afferente.*

*Per verificare questa ipotesi, 10 pazienti consecutivi ipertesi in trattamento dialitico convenzionale furono studiati prima e 2 mesi dopo la conversione all'emodialisi notturna.*

*Quest'ultima fu in grado di abbassare la pressione sistolica nonostante la marcata riduzione della terapia antipertensiva; inoltre, sia la sensibilità barorecettoriale che la compliance arteriosa totale furono più elevate dopo la conversione all'emodialisi notturna.*

*In conclusione, questo studio dimostra che l'emodialisi notturna aumenta la sensibilità barorecettoriale attraverso un aumento della responsività barorecettoriale afferente alla pressione pulsatile.*

## NEFROLOGIA CLINICA

### **Kidney in early atherosclerosis**

*Chade AR, Lerman A, Lerman LO*  
Hypertension, 2005 Jun; 45 (6) 1042-9.

*Negli USA l'aterosclerosi rappresenta una delle maggiori cause di morte precoce. Essa è frequentemente associata a malattia renale cronica, che a sua volta la aggrava.*

*Scopo di questa review è fornire nuovi elementi di comprensione dei meccanismi con cui i fattori di aterogenesi possono innescare il danno renale.*

### **Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: A competing risks modeling approach**

*Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C*  
J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1832-8.

*In pazienti con nefropatia cronica ed avanzato grado di IRC, i livelli plasmatici di ADMA sono inversamente correlati al GFR e rappresentano un marker di rischio indipendente di mortalità renale e del paziente.*

*Questi dati fanno ipotizzare un ruolo dell'ADMA nelle nefropatie croniche progressive.*

## SCIENZE DI BASE E FISIOLOGIA

**Enhanced passive  $\text{Ca}^{2+}$  reabsorption and reduced  $\text{Mg}^{2+}$  channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia**

Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AWCM, Loffing J, Hoenderop JGJ, Bindels RJM  
 J Clin Invest 2005; 115: 1651-8.

*I diuretici tiazidici aumentano l'escrezione di  $\text{Na}^+$  bloccando il co-trasporto  $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$  (NCC), le cui mutazioni danno luogo alla sindrome di Gitelman. I meccanismi che determinano la risultante ipocalciuria e ipomagnesemia rimangono materia di discussione. Nel presente studio viene dimostrato come l'ipocalciuria indotta dai tiazidici sia legata ad un aumento del trasporto passivo di  $\text{Ca}^{2+}$  nel tubulo prossimale piuttosto che al trasporto attivo nel tubulo contorto distale. In primo luogo, esperimenti di micropuntura nel topo hanno rivelato un aumentato riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  nel tubulo prossimale durante terapia cronica con idroclorotiazide (HCTZ), mentre il riassorbimento di  $\text{Ca}^{2+}$  nel tubulo distale appare immutato. In secondo luogo, la somministrazione di HCTZ induceva comunque ipocalciuria in topi knock-out per il canale transient receptor potential channel sottofamiglia V tipo 5 (Trpv5-KO), in cui è soppresso il riassorbimento distale attivo di  $\text{Ca}^{2+}$  per inattivazione del canale epiteliale Trpv5. Terzo, HCTZ aumentava l'attività del controtrasporto  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , responsabile della maggior parte del riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e conseguentemente di  $\text{Ca}^{2+}$  nel tubulo prossimale, mentre l'espressione di proteine implicate nel trasporto attivo di  $\text{Ca}^{2+}$  era immutata. Quarto, esperimenti rivolti a definire gli effetti temporali di una singola dose di HCTZ mostravano che lo sviluppo della ipocalciuria è parallelo ad un incremento compensatorio di riassorbimento di  $\text{Na}^+$  dopo l'iniziale risposta natriuretica. La somministrazione di HCTZ induceva ipomagnesemia, presente anche nel topo NCC-KO, un modello animale della sindrome di Gitelman, associata a ridotta espressione del canale epiteliale per il  $\text{Mg}^{2+}$  sottofamiglia M tipo 6 (Trpm6). Pertanto, l'inibizione di Trpm6 rappresenta un meccanismo generale della patogenesi della ipomagnesemia associata a inibizione o inattivazione di NCC.*

## UREMIA

**Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL**

Ayus JC, Go AS, Valderrabano F, Verde E, de Vinuesa SG, Achinger SG, Lorenzo V, Arieff AI, Luno J; on behalf of the Spanish Group for the Study of the Anemia and Left Ventricular Hypertrophy in Pre-dialysis Patients  
 Kidney Int 2005; 68: 788-95.

*Gli autori hanno eseguito uno studio prospettico, in aperto, sugli effetti della rhEPO sull'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), basato sulla presenza o assenza di anemia, definita come livelli di emoglobina < 10 g/dL all'entrata nello studio. Sono stati arruolati 101 pazienti di cui 40 erano anemici. Come risultato primario veniva considerata la variazione per singolo paziente dell'indice di massa cardiaca tra l'inizio e la fine dello studio. La durata dello studio era originariamente pianificata di un anno, con un'analisi ad interim di sei mesi. Lo studio è stato interrotto a sei mesi sulla base degli effetti positivi associati all'uso di rhEPO a sei mesi di follow-up. I livelli di emoglobina a sei mesi rispetto all'inizio, erano nel gruppo trattato:  $11.3 \pm 1.9$  vs.  $9.1 \pm 0.7$  g/dL, rispettivamente ( $P < 0.001$ ), e nel gruppo controllo:  $11.9 \pm 1.5$  vs.  $12.1 \pm 1.3$  g/dL, rispettivamente ( $P = 0.06$ ). L'indice di massa cardiaca nel gruppo trattato scendeva significativamente:  $142.0 \pm 55.7$  vs.  $157.0 \pm 55.7$  g/m<sup>2</sup> ( $P = 0.007$ ), e rimaneva invariato nel gruppo controllo:  $137.1 \pm 50.6$  vs.  $131.2 \pm 42.7$  g/m<sup>2</sup>, ( $P = 0.23$ ). Questo studio, a differenza dello studio di Roger et al (2004; 15: 148-56) dà risultati positivi sull'uso dell'EPO nello stadio IV di CKD. Bisogna sottolineare però alcune differenze: lo studio di Roger era randomizzato, follow-up di 2 anni, i pazienti avevano un livello di emoglobina di partenza più alto (11-13 g/dL), solo il 30% dei pazienti aveva LVH di partenza, invece dell'88% dello studio Ayus.*

## **Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease**

Moe S, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Chen NX

Kidney Int 2005; 67: 2295-304.

*A fronte di una sorta di epidemia calcifica che caratterizza i pazienti uremici, vi è evidenza che una parte di loro risulta più protetta dal fenomeno malgrado l'analoga condizione clinica. È pertanto possibile ipotizzare che la presenza di meccanismi inibitori delle calcificazioni possa costituire un meccanismo protettivo. Gli autori esaminano il ruolo di tre inibitori, fetuina, matrix gla protein (MGP) ed osteoprotegerina (OPG) in pazienti con IRC stadio 5: a) mediante dosaggio plasmatico che viene confrontato con le calcificazioni cardiache; b) mediante ricerca di queste proteine nelle arterie dei pazienti; c) valutando l'espressione e gli effetti di queste proteine in vitro, incubando cellule muscolari lisce bovine con siero uremico o normale. I risultati sono i seguenti: a) le calcificazioni coronariche risultano correlate negativamente con la fetuina e positivamente con la OPG; b) fetuina ed MGP risultano presenti con la immunistoichimica nelle sedi di calcificazione vascolare; c) la fetuina, in vitro, inibisce la mineralizzazione ed il siero uremico aggiunto alle cellule muscolari lisce aumenta l'espressione di MGP nelle calcificazioni e di OPG nelle cellule stesse. L'insieme di questi dati sperimentali indica che queste tre proteine svolgono un ruolo di rilievo nella patogenesi delle calcificazioni vascolari nella uremia e suggeriscono un loro potenziale ruolo sia nella comprensione di questo complesso fenomeno patologico che nella diagnostica clinica.*

## **Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial**

Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Peticucci E, Chakarski NI, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G, for the REIN-2 Study Group

Lancet 2005; 365: 939-46.

*Scopo di questo studio multicentrico italiano è di rispondere alla domanda "qual è il livello ottimale di pressione arteriosa (PA) per ottenere la massima nefroprotezione nei pazienti con IRC?" Pazienti non-diabetici (età 54 aa, GFR 35 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, proteinuria 2.85 g/day) tutti in trattamento con ramipril (2.5-5 mg/day) da 6 settimane, erano randomizzati a trattamento convenzionale (PAD<90, n=169) o intensivo mediante aggiunta di felodipina 5-10 mg/day (PA<130/80, n=169). Al termine dello studio, dopo 1.6 anni, non si evidenziava alcuna differenza tra gruppo "convenzionale" e gruppo "intensivo" nel raggiungimento dell'IRC terminale (20% e 23%) e nella riduzione di GFR (-2.9 e -2.6 mL/min/anno) nonostante la diversa PA ottenuta (134/82 vs 130/80). Gli autori concludono pertanto che non vi è alcun effetto nefroprotettivo aggiuntivo del controllo di PA a meno di 130/80 in pazienti proteinurici non-diabetici già trattati con ACE-I. Le implicazioni cliniche di questo studio sono limitate dalla scelta di un sottogruppo di pazienti probabilmente poco rappresentativo (età relativamente giovane e assenza di diabetici). Inoltre, sulla base dello studio COOPERATE, non si può escludere anche per questi pazienti un ulteriore effetto nefroprotettivo mediante l'uso di antagonisti recettoriali dell'angiotensina II al posto del calcio antagonista. Infine, un più stretto controllo pressorio (<130/80) resta comunque verosimilmente raccomandabile per ridurre il danno cardiovascolare in pazienti ad alto rischio, incluso quelli con IRC.*