

## SCIENZE DI BASE E FISILOGIA

**Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms***Tögel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange C, Westenfelder C*

Am J Physiol Renal Physiol 2005; 289: F29-30.

La insufficienza renale acuta (IRA) grave rimane un problema clinico di frequente riscontro, ampiamente resistente al trattamento e gravato da una preoccupante mortalità. Abbiamo per questo motivo verificato se la infusione di cellule staminali mesenchimali multipotenti (CSM) in ratti anestetizzati poteva favorire il recupero di una insufficienza renale acuta indotta da ischemia-riperfusion (clampaggio dell'arteria renale per 40 min) attraverso il miglioramento delle complicazioni infiammatorie, vascolari e apoptotiche/necrotiche del danno ischemico renale. In effetti la somministrazione intracarotidea immediata o dopo 24 ore di CSM (10<sup>6</sup>/animale) determinava un miglioramento degli indici di funzione renale e di proliferazione e una riduzione degli indici di apoptosi, riducendo contestualmente i punteggi di danno renale e di infiltrazione leucocitaria. Questo effetto renoprotettivo non poteva essere duplicato con fibroblasti singenici. Impiegando tecniche di microscopia confocale laser a 2 fotoni, CSM marcate in fluorescenza erano identificabili nei glomeruli poco tempo dopo l'iniezione, con poche cellule aderenti a siti microvascolari. Tuttavia, entro 3 giorni dalla somministrazione nessuna delle CSM era differenziata ad esprimere un fenotipo di cellula tubulare o endoteliale. 24 ore dopo l'induzione della lesione, l'espressione delle citochine proinfiammatorie IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  o della sintetasi inducibile dell'ossido nitrico era significativamente ridotta, mentre quella di IL-10, bFGF, TGF- $\alpha$  e Bcl-2 era altamente stimolata nei reni trattati. In conclusione, la rapida e altamente significativa renoprotezione ottenuta mediante CSM è di considerevole importanza per la gestione clinica dell'IRA. Gli effetti favorevoli delle CSM sono primariamente mediati da meccanismi paracrini e non da differenziamento in cellule residenti, che rappresentano piuttosto una risposta riparativa a più lungo termine.

## TRAPIANTO

**Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: A single centre study***Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y*

Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (8): 1714-20.

Un quadro di iperparatiroidismo persistente è presente in un significativo numero di pazienti trapiantati di rene. In questo lavoro vengono valutati gli effetti della paratiroidectomia sulla pressione arteriosa, livelli sierici di lipidi e funzione renale in pazienti trapiantati di rene. È uno studio retrospettivo che esamina 32 pazienti con trapianto funzionante sottoposti a paratiroidectomia almeno nove mesi dopo trapianto di rene. In tutti si osserva un miglioramento significativo dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica e dei livelli di colesterolo totale e di LDL colesterolo. Questo viene correlato con l'effetto stimolatorio del PTH sulla renina e con il suo effetto inibitorio sull'attività della lipasi. Come già riportato, inoltre, viene segnalato un significativo peggioramento della funzionalità renale. Gli Autori suggeriscono che tale peggioramento potrebbe non riflettere un vero deterioramento del filtrato glomerulare ma essere piuttosto la conseguenza della riduzione della secrezione tubulare di creatinina mediato dalla vitamina D.

## Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations

Hirsch HH, Brennam DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, Mihatsch MJ, Nickleit V, Ramos E, Randhawa P, Shapiro R, Steiger J, Suthanthiran M, Trofe J  
Transplantation 2005; 79: 1277-86.

Viene presentata una proposta di screening, diagnosi e trattamento della nefropatia associata a polyomavirus (PVAN). La maggior parte dei casi si sono manifestati in pazienti in triplice terapia comprendente tacrolimus e/o micofenolato più steroidi. Un blocco della replicazione virale può essere ottenuto con la riduzione o sospensione di alcuni farmaci, considerando individualmente il rischio di rigetto. Viene consigliato uno screening per evidenziare una replicazione urinaria del virus per tutti i trapiantati 1) ogni tre mesi durante i primi 24 mesi; 2) in caso di peggioramento della funzione renale e 3) in caso di biopsia. La diagnosi definitiva di nefropatia è comunque sempre bioptica. In caso di riscontro istologico di PVAN e rigetto acuto, va considerato un trattamento antirigetto seguito da una riduzione nella terapia immunosoppressiva. Il Cidofovir, antivirale non approvato nella terapia della PVAN, può essere utilizzato in casi refrattari, a basse dosi (0.25-0.33 mg/kg e.v. ogni due-tre settimane) senza probenecid. Il ritrapianto dopo una PVAN è una opzione da considerare in pazienti senza replicazione virale.

## Effect of fish oil supplementation on kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials

Tatsioni A, Chung M, Sun Y, Kupelnick B, Lichtenstein AH, Perrone R, Chew P, Lau J, Bonis PA  
J Am Soc Nephrol 2005; 16 (8): 2462-70.

Viene presentata una revisione e meta-analisi di tutti i trial pubblicati, randomizzati, controllati sull'efficacia della supplementazione di omega-3 acidi grassi in pazienti trapiantati di rene. Sono stati valutati 16 studi per un totale di 812 pazienti. I dosaggi utilizzati variavano da 1.2 a 5.4 g/die di fish oil. Per tutti gli end-point considerati, rigetto precoce (<6 mesi) o tardivo, rischio relativo di rigetto acuto, sopravvivenza del graft non si sono evidenziate differenze significative tra trattati e non trattati. L'unica differenza significativa è stata osservata nei livelli di trigliceridi, che risultavano leggermente ridotti nei pazienti trattati. In conclusione i dati disponibili (benché derivati da vecchi studi con importanti limitazioni metodologiche) non evidenziano un beneficio consistente e clinicamente importante nell'utilizzo del fish-oil nel trapianto di rene.

### UREMIA

## Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients

Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P  
Am J Kidney Dis 2005; 46: 68-77.

L'iperfosforemia severa è un fattore di rischio di mortalità ben documentato nei pazienti in dialisi. Pochi studi hanno valutato l'effetto dell'iperfosforemia lieve (5-6.5 mg/dL) sulla mortalità. Sono stati studiati 385 pazienti che hanno iniziato il trattamento emodialitico (HD) tra il 1990 e il 2001 (età media all'inizio dell'HD 59.7 anni, 18% affetti da n. diabetica). La sopravvivenza è stata valutata usando l'analisi di Cox e considerando la fosforemia (valutata come media delle ultime 6 misurazioni mensili e come media di tutte le misurazioni) sia come variabile continua sia categorizzata in ipofosforemia (< 3 mg/dL), fosforemia normale (3-5), lievemente aumentata (5-6.5) e iperfosforemia severa (> 6.5). Dopo aggiustamento per i più importanti fattori di rischio (età, sesso, diabete, Kt/v, albumina, Hb, Ca, PTH) la fosforemia, come variabile continua, è risultata un importante predittore di mortalità (RR = 1.26 per 1 mg/dL). Il RR di morte era di 1.94 per i pazienti con iperfosforemia lieve e 2.02 per quelli con iperfosforemia severa. Nei pazienti con fosforemia media > 5 la mortalità era doppia rispetto a quelli con fosforemia normale durante un follow-up mediano di 8 anni. Gli autori concludono che un'iperfosforemia lieve (5-6.5 mg/dL) non deve essere accettata in quanto si associa ad un aumento significativo del rischio di morte.

**Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease**

*Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators*

Kidney Int 2005; 68: 237-45.

*Gli autori hanno eseguito una analisi post hoc derivata dai dati dello studio CARE in pazienti con IRC (GFR<60 mL/min) e precedenti eventi cardiovascolari. I livelli di PCR e TNF alfa erano associati in modo indipendente ad un più rapido deterioramento della funzione renale. Nei pazienti in cui sia CRP che TNF erano più elevati, si osservava un effetto protettivo indipendente sulla funzione renale del trattamento con pravastatina. I dati suggeriscono che, in aggiunta al ben noto effetto negativo della flogosi sulle patologie cardiovascolari, l'elevazione di CRP e TNF condiziona anche la progressione della insufficienza renale in pazienti con una moderata riduzione del GFR ed un rischio cardiovascolare molto elevato. In pazienti con segni di attivazione della flogosi l'uso delle statine sembra ridurre in modo indipendente la progressione della nefropatia. Questo studio affronta un'area molto innovativa nello studio della interazione tra flogosi e nefropatie supportando il ruolo terapeutico degli effetti pleiomorfi delle statine. Le maggiori limitazioni nella interpretazione dei dati vengono invece da aspetti metodologici dovuti al disegno sperimentale (lo studio CARE aveva altri end point), alla popolazione di studio, ed alla arbitraria definizione di flogosi ma lasciano intravedere un campo di grande interesse fisiopatologico e clinico degno di ulteriori approfondimenti.*