

Nella sezione "Nefrologia à la carte" vengono pubblicati minieditoriali per illustrare i più recenti e significativi progressi nell'ambito della clinica e ricerca in nefrologia, trapianto e dialisi. Questi brevi contributi di non oltre 5000 caratteri prenderanno spunto da uno o più articoli originali di recente pubblicazione che abbiano trattato un argomento di particolare interesse per la nostra specialità. I minieditoriali svilupperanno l'argomento inserendo criticamente il(i) lavoro(i) nel contesto delle conoscenze al fine di mettere in luce l'impatto sulla nostra pratica e sull'evoluzione delle conoscenze, i problemi risolti e irrisolti, etc.

La sezione, essenzialmente sviluppata con i contributi dei membri del Board del GIN denominati Collaboratori, è curata dal Prof. Ciro Esposito.

Contributi spontanei saranno ben accetti purché preventivamente concordati con il responsabile di sezione. Chi perciò avesse interesse a sottoporli è pregato di mettersi in contatto con il Prof. Esposito (espositociro56@hotmail.com).

ACIDO URICO E IPERTENSIONE: UNA ASSOCIAZIONE NON CASUALE?



Dr.ssa Francesca Viazzi

Dipartimento Cardionefrologico
Azienda Ospedaliera-Universitaria San Martino
16100 Genova
✉ e-mail: francesca.viazzi@unige.it

Il crescente interesse nei confronti del ruolo patogenetico dell'acido urico nell'innalzamento dei valori pressori è in parte legato alla notevole quantità di lavori trasversali e prospettici dai quali l'acido urico sembra emergere come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di danno ed eventi cardio-vascolari e renali (1). Ben 16 lavori prospettici osservazionali descrivono il rapporto tra livelli di acido urico e rischio di ipertensione. Questa relazione è stata recentemente analizzata in tre lavori pubblicati su *Hypertension* (2-4). In 2062 uomini inclusi nel *Normative Aging Study*, seguiti per una media di 21 anni, e nella più grande *coorte* (biethnica) composta da adulti sia di razza bianca che afroamericana appartenenti allo studio *Atherosclerosis Risk in Communities* è stato osservato come all'aumentare dell'uricemia aumenti progressivamente il rischio di sviluppare ipertensione. Dopo aver corretto per i fattori confondenti, l'acido urico rimaneva capace di predire lo sviluppo di ipertensione. In particolare, i soggetti con uricemia superiore a 7.4 mg/dL sviluppavano ipertensione nel 50% dei casi in più rispetto a quelli con valori inferiori a 5 mg/dL (2). Per ogni incremento di una deviazione *standard* di acido urico, nei soggetti di razza nera il rischio di sviluppare ipertensione aumentava circa del 25% (3). Al contrario l'associazione tra uricemia e incidenza di ipertensione era largamente attenuata nella popolazione bianca (3). Nella popolazione del *Multiple Risk Factor Intervention Trial*, selezionata escludendo i pazienti con diabete, intolleranza ai carboidrati, sindrome metabolica o ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG, e seguita per sei anni, il rischio di sviluppare ipertensione aumentava dell'80% nei soggetti con iperuricemia (4). Questi risultati, indicano che l'acido urico è un fattore di rischio per l'incidenza di ipertensione non solo indipendente ma anche persistente (2). Inoltre estendono l'associazione tra uricemia e sviluppo di ipertensione anche agli adulti Afroamericani (3) e ai soggetti insulinosensibili (4). Un modello di ratti con iperuricemia e gli esperimenti condotti da Johnson forniscono le basi patogenetiche che rendono plausibile tale legame come causale. Ciò nonostante, non è tuttora chiaro se l'iperuricemia giochi un ruolo patogenetico o sia espressione di sottostanti processi di per sé causa di ipertensione. È possibile che la frequente presenza di iperuricemia nei pazienti con ipertensione arteriosa possa semplicemente riflettere la presenza di disfunzione e/o ipoperfusione renale. Tuttavia la correlazione tra livelli di acido urico e sviluppo di ipertensione rimane significativa anche dopo la correzione per filtrato glomerulare e/o proteinuria (2-5). È peraltro plausibile che l'acido urico possa essere un marcatore di ridotta perfusione renale, più precoce e sensibile della creatinina. D'altra parte, insulino-resistenza e iperinsulinemia non solo sono fortemente correlate all'ipertensione, ma condizionano anche l'attività della pompa Na-H a livello renale e aumentano il riassorbimento attivo dell'acido urico. Queste osservazioni suggeriscono l'ipotesi che l'insulino-resistenza possa essere la causa comune di ipertensione, iperuricemia e sindrome metabolica. Nello studio caso-controllo di Forman et al. (5) i pazienti di età inferiore ai 60 anni nel quartile più alto di acido urico avevano un rischio doppio di sviluppare ipertensione, ma il modello perdeva la significatività statistica quando veniva corretto per profilo lipidico e insulinemia. Ciò nonostante, il fatto che l'acido urico rimanga un significativo predittore di ipertensione nei lavori che stratificano per i parametri della sindrome metabolica (2-4) caratterizza la relazione tra uricemia e sviluppo di ipertensione come indipendente dai livelli di insulina.

In conclusione, l'attuale letteratura suggerisce che l'acido urico possa avere un ruolo causale non solo nello sviluppo di ipertensione, ma anche di danno renale, forse mediato dalla presenza di insulino-resistenza. Rimane peraltro da verificare se i meccanismi patogenetici siano quelli suggeriti, così come non sono ancora disponibili studi che abbiano indagato l'effetto anti-iper-tensivo o di prevenzione di sviluppo di ipertensione dei farmaci che modulano i livelli di acido urico.

BIBLIOGRAFIA

1. Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 991-6.
2. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension* 2006; 48: 1031-6.
3. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2006; 48: 1037-42.
4. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and Incidence of Hypertension Among Men Without Metabolic Syndrome. *Hypertension* 2007; 49: 298-303.
5. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 287-92.

LE MUTAZIONI DEL PENSIERO NEFROLOGICO SULLA SINDROME NEFROSICA



Dr.ssa Flavia Cornacchia

U.O. di Nefrologia e Dialisi
Ospedale Maggiore di Cremona
26100 Cremona
✉ e-mail: flaco_1971@libero.it

La patogenesi della Sindrome Nefrosica (NS) è complessa e non ancora del tutto chiarita. Alcuni meccanismi coinvolti nelle Sindromi Nefrosiche Congenite (CNS) aiutano a comprendere meglio le NS dell'adulto. In un recente lavoro apparso su *Nature Genetics* è stata identificata in 12 individui con NS all'età di 4 anni una mutazione troncante o missense del gene NPHS3 (o PLC ϵ 1), che provoca un deficit di un enzima importante nella crescita e differenziazione cellulare dei podociti con alterazione della barriera filtrante (1). Nove di questi soggetti sviluppavano ESRD dall'età di 5 anni mentre due

rispondevano al trattamento con steroidi o ciclosporina. Questo è il primo caso di CNS in cui la proteina mutata è un enzima e questo potrebbe aprire importanti prospettive terapeutiche nelle NS.

Nelle CNS descritte in passato la proteinuria è data da mutazioni di geni codificanti per proteine podocitarie transmembrana e del citoscheletro e parti della membrana basale. Istologicamente si hanno quadri di Sclerosi Mesangiale Diffusa (DMS) o di Glomerulosclerosi Focale e Segmentaria (FSGS), con perdita di superficie filtrante che porta all'ESRD. L'alterazione genica può bloccare lo sviluppo del podocita che ha una prima fase con fenotipo epiteliale classico, una con un fenotipo a "forma a S" e l'ultima con fenotipo glomerulare maturo (2). In individui con DMS e FSGS sono state descritte mutazioni di fattori di trascrizione come WT1 (*Wilms Tumor suppressor gene 1*) che inducono quadri complessi come la Sindrome di Denys-Dash e la Sindrome di Frasier. Sono state descritte anche alterazioni di geni codificanti per proteine della membrana basale glomerulare come la laminina 2 (LAMB2) come nella Sindrome di Pierson. Mutazioni in geni come ACTN4 che codifica per l' α actinina-4 legata ai filamenti di F-actina dei pedicelli, e componenti del diaframma fenestrato come NPHS1 e NPHS2 che codificano per proteine strutturali dei podociti causano FSGS familiare e NS di tipo finlandese. La Sindrome di Epein/Fechtner, *Alport like*, indotta dalla mutazione del gene MYH9 che codifica per la catena pesante della miosina non muscolare, è caratterizzata da nefrite con ematuria, trombocitopenia e sordità. Mutazioni autosomiche dominanti del gene per il *Transient Receptor Protein Cation Channel 6* (TRPC6), un canale non selettivo del calcio associato al diaframma fenestrato, sono correlate allo sviluppo di CNS e a nefropatia membranosa. La Sindrome nail-patella, od onico-osteodisplasia ereditaria, autosomica dominante, caratterizzata da displasia ungueale, anomalie ossee e, nel 30-40% dei casi, proteinuria ed ematuria microscopica è causata da una mutazione nel gene LMX1B, espresso dai podociti ai primi stadi di differenziazione, con deposizione di fibrille di collagene in una membrana basale glomerulare ispessita (2).

NPHS3 codifica per PLC ϵ 1, una fosfolipasi che catalizza l'idrolisi di alcuni precursori intracellulari di secondi messaggeri, i fosfoinositidi, a inositolo trifosfato e diacilglicerolo. La mutazione troncante di PLC ϵ 1 provoca DMS, quella missense FSGS. In assenza di PLC ϵ 1 si ha un arresto dello sviluppo podocitario alla fase a forma di S. In modelli animali la soppressione di PLC ϵ 1 provoca una distruzione completa della barriera filtrante. Nei casi riportati dall'articolo di *Nature Medicine* la mutazione di PLC ϵ 1 si associava a riduzione dell'espressione di nefrina e podocina. Studi di colocalizzazione con una proteina strettamente associata alla nefrina suggeriscono un'interazione PLC ϵ 1-nefrina. Le mutazioni descritte di PLC ϵ 1 sono state osservate anche in forme sporadiche di SN.

Mutazioni simili a quelle descritte dagli Autori per PLC ϵ 1 potrebbero verificarsi nelle alterazioni podocitarie indotte da tossine, da virus, da alterazioni del complemento, da iperfiltrazione, nelle malattie da deposito e nelle forme idiopatiche. Comprendere quali siano i meccanismi che causano le forme sporadiche di mutazione di PLC ϵ 1 e perchè alcuni individui affetti da queste mutazioni rispondano alla terapia potrebbe aprire prospettive importanti nella comprensione della patogenesi e terapia delle forme più comuni di sindrome nefrosica.

BIBLIOGRAFIA

1. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLC ϵ 1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006; 38: 1397-405.
2. Gubler MC. Podocyte differentiation and hereditary proteinuria/nephrotic syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: (Suppl. 1): S22-6.

RUOLO DELLA VITAMINA D E DEI SUOI ANALOGHI NEI PAZIENTI IN DIALISI: OLTRE IL CONTROLLO DEL PTH



Dr. Mario Cozzolino

U.O. Nefrologia e Dialisi

Azienda Ospedaliera San Paolo, Polo Universitario

20142 Milano

✉ e-mail: mariocozzolino@hotmail.com

Nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) la patologia cardiovascolare è la prima causa di morbilità e mortalità. L'iperfosforemia e l'iperparatiroidismo secondario (IPTS) rappresentano uno dei fattori emergenti del rischio cardiovascolare in dialisi, in quanto direttamente associati ad aumento delle calcificazioni extrascheletriche. Nel corso dell'ultima decade, è stato documentato come i processi di calcificazione vascolare siano attivamente regolati da geni fisiologicamente coinvolti nel metabolismo osseo (1). La conoscenza di fattori inducenti e/o inibenti le calcificazioni extrascheletriche, è pertanto

di importanza fondamentale al fine di prevenire alcune delle complicanze più drammatiche dell'IRC.

Il trattamento dell'iperfosforemia e dell'IPTS, con chelanti del fosfato a base di calcio e/o alluminio e con calcitriolo per via orale o endovenosa, non è esente da effetti collaterali. I nuovi chelanti del fosforo non contenenti né calcio né alluminio, i nuovi analoghi della vitamina D e i calciomimetici, permettono un trattamento più adeguato dei pazienti con IPTS e sono potenzialmente efficaci nel prevenire le calcificazioni vascolari.

Nei pazienti con IRC e IPTS è fondamentale la somministrazione di vitamina D o dei suoi analoghi. Molto interessante è la caratteristica dei metaboliti attivi della vitamina D nel sopprimere il PTH con minore tendenza all'ipercalcemia e all'iperfosforemia.

Recentemente sono stati pubblicati su "*Kidney International*" due articoli sugli effetti degli analoghi della vitamina D sulla riduzione della mortalità nei pazienti con IRC in trattamento emodialitico sostitutivo.

Tentori et al. (2) hanno studiato gli effetti del trattamento con diversi analoghi della vitamina D (calcitriolo, doxercalciferolo, paracalcitolo), somministrati per via endovenosa, in pazienti che hanno iniziato la dialisi presso il *Dialysis Clinic Inc* (DCI) di Albuquerque, New Mexico (USA), affetti da IPTS. In particolare sono stati studiati 7731 pazienti, rispettivamente trattati con: calcitriolo, n=3212; paracalcitolo, n=2087; doxercalciferolo; n=2432. Anche se l'analisi statistica corretta per tutti i parametri di laboratorio non mostrava differenze significative tra i 3 gruppi per mortalità da tutte le cause, la mortalità per causa cardiovascolare è risultata essere simile tra i pazienti trattati con paracalcitolo ev e con doxercalciferolo ev, ma minore rispetto al gruppo di soggetti trattati con calcitriolo ev. Inoltre, i pazienti che non avevano mai ricevuto nessuna forma di vitamina D, avevano una mortalità aumentata rispetto a chi riceveva vitamina D, indipendentemente dal tipo di analisi statistica (corretta o non corretta). Infine, risulta evidente come i livelli di PTH siano molto soppressi nei pazienti trattati con calcitriolo ev (PTH < 150 pg/mL), rispetto ai livelli di paratormone dei soggetti trattati con paracalcitolo ev o con doxercalciferolo ev (PTH > 150 pg/mL). Kalantar-Zadek et al. (3) hanno studiato gli effetti del trattamento con il paracalcitolo ev, in oltre 58000 pazienti in dialisi presso il *DaVita Dialysis Clinic* in USA, affetti da IPTS, per un periodo di 2 anni (luglio 2001-giugno 2003). Di questi pazienti, 37395 sono stati trattati con paracalcitolo ev, mentre 18753 non sono stati mai trattati con vitamina D. L'analisi "*time-dependent Cox model*" che ha osservato la variazione nel tempo dei parametri biochimici del metabolismo minerale, quali calcemia, fosforemia, prodotto calcio-fosforico e paratormone, ha evidenziato come la somministrazione di paracalcitolo ev si associava ad aumento della sopravvivenza nei pazienti in dialisi con IPTS. Inoltre, nei soggetti trattati con paracalcitolo ev il rischio di mortalità iniziava ad aumentare in modo significativo per livelli di calcemia superiori a 10.5 mg/dL, di fosforemia superiore a 7.0 mg/dL e di prodotto calcio-fosforico maggiore di 75 mg²/dL². In conclusione, dato che nei soggetti con IRC l'iperfosforemia e l'IPTS giocano un ruolo importante nella patogenesi delle calcificazioni ectopiche e che le calcificazioni vascolari sono predittive di elevata mortalità per causa cardio-vascolare, diventa essenziale il controllo dei livelli plasmatici di fosforo e di PTH, al fine di prevenire drammatiche complicanze per questa popolazione. I dati che derivano dalle pubblicazioni più recenti, sembrerebbero suggerire un ruolo nuovo per gli analoghi della vitamina D; oltre la soppressione del PTH, la riduzione della mortalità per i pazienti con IRC in dialisi affetti da IPTS.

BIBLIOGRAFIA

1. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-36.
2. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858-65.
3. Kalantar-Zadek K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80.

LA SINDROME CARDIO-RENALE: UNA PATOLOGIA NEFROLOGICA EMERGENTE



Dr. Fabio Fabbian

O.U. di Nefrologia e Dialisi

Arcispedale S. Anna

44100 Ferrara

✉ e-mail: f.fabbian@ospfe.it

L'insufficienza cardiaca ha una prognosi peggiore di molte forme di cancro nonostante la diminuzione della mortalità legata all'uso di nuovi farmaci e dispositivi elettrici. La disfunzione renale aggrava la patologia cardiaca ed è utilizzata come *marker* di prognosi negativa. Considerato l'invecchiamento della popolazione e il numero sempre più alto di pazienti con problemi cardiovascolari e di terapie sempre più efficaci che ne aumentano la sopravvivenza diventa sempre più frequente dover gestire pazienti con insufficienza cardiaca e alterazione della funzione renale condizione che viene

definita sindrome cardio-renale (1).

Smith et al. hanno condotto recentemente una sistematica revisione e metanalisi della letteratura dal 1966 al 2005 sulla insufficienza cardiaca (2). Hanno selezionato 16 studi controllati di alta qualità da circa 1309 studi clinici di una certa rilevanza. La metanalisi dimostra che il 29% degli 80098 pazienti presenta insufficienza renale di grado moderato o grave e più del 50% ha una alterazione della funzione renale. Il rischio di morte era notevolmente aumentato nei pazienti con riduzione della funzione renale, con una mortalità rispettivamente del 38 e del 51% nei pazienti con funzione renale moderatamente e gravemente ridotta. La mortalità inoltre aumentava in maniera progressiva con la riduzione della funzione renale con 15% di rischio in più per ogni 0.5 mg/dL di incremento della creatinemia. L'insufficienza renale quindi incrementa notevolmente il rischio di morte in pazienti con insufficienza cardiaca. Non è ovviamente ancora chiaro se stabilizzare la funzione renale migliori la prognosi dell'insufficienza cardiaca. Tuttavia ci sono studi controllati che dimostrano come l'intervento terapeutico con farmaci ACE-inibitori e bloccanti il recettore dell'angiotensina induca un discreto beneficio in questi pazienti. Inoltre innumerevoli lavori scientifici dimostrano che essi ritardano la progressione dell'insufficienza renale. Tuttavia i Cardiologi sono sempre riluttanti a prescrivere questi farmaci a pazienti con creatinemia elevata per il rischio di peggiorare l'insufficienza renale. L'uso di questi farmaci trova anche una giustificazione fisiopatologica in pazienti con sindrome cardiorenale. Il rene, infatti, regola il VEC attraverso meccanismi che coinvolgono il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), l'endotelina, i peptidi natriuretici e l'ossido nitrico (NO). L'inappropriata attivazione del sistema SRAA legata all'insufficienza cardiaca e a quella renale, determina un incremento del VEC, vasocostrizione, formazione di radicali liberi (ROS) attraverso la NADPH-ossidasi, uno stato infiammatorio attraverso la via del fattore nucleare kappa-B (NF-kB) ed attiva il sistema simpatico. Allo stesso modo l'alterato equilibrio tra NO e ROS stimola l'attività dei neuroni simpatici e stimola direttamente il SRAA danneggiando le cellule e l'interstizio renale ed inibisce la sintesi di NO (3). Questi circoli viziosi peggiorano rapidamente sia la funzionalità cardiaca che quella renale.

I pazienti con insufficienza cardiaca e alterazione renale giungono all'osservazione del Nefrologo quando insorgono complicanze come il peggioramento della creatinina, la resistenza alla terapia diuretica e la presenza di iperpotassiemia o iponatriemia; complicanze che spesso sono causate dalla stessa terapia medica. La quota di pazienti con sindrome cardiorenale immessi nei programmi dialitici è sconosciuta, ed è incerta la loro sopravvivenza. Le metodiche dialitiche continue sono utilizzate per risolvere situazioni insorte acutamente, ma nel lungo termine devono essere abbandonate a favore delle tecniche dialitiche extracorporee intermittenti e della dialisi peritoneale.

Recentemente è stato dimostrato che l'eritropoietina può migliorare la funzione renale e cardiaca. Questi dati suggeriscono un suo ruolo nel trattamento della sindrome cardio-renale (4).

Rallentare la progressione della sindrome cardiorenale è una sfida. È auspicabile una stretta collaborazione tra Cardiologi e Nefrologi al fine di individuare i pazienti a rischio, ottenere una stima del filtrato glomerulare e iniziare una terapia adeguata per ridurre la progressione e migliorare la prognosi nei pazienti a rischio elevato.

BIBLIOGRAFIA

1. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited". *Eur Heart J* 2005; 26: 11-7.
2. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-96.
3. Gil P, Justo S, Caramelo C. Cardio-renal failure: an emerging clinical entity. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1780-3.
4. Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F932-44.

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE, OMOCISTEINA, FOLATI



Dr.ssa Alessandra Perna

U.O. di Nefrologia e Dialisi

Il Università degli Studi

80131 Napoli

✉ e-mail: Alessandra.perna@unina2.it

Il tema dell'iperomocisteinemia, cioè se questa sia o meno un fattore di rischio causale per eventi cardiovascolari, è ancora aperto. Si ricorda che un fattore di rischio è causale (<http://www.chd-taskforce.com>) quando: 1) vi siano studi prospettici, con il fattore che precede l'evento; 2) l'associazione sia forte e consistente nei vari studi; 3) l'effetto sia indipendente e continuo; 4) vi siano modelli appropriati in cui venga dimostrato un meccanismo plausibile di tossicità; 5) si osservi positività degli studi di intervento. Per quanto riguarda l'omocisteina, i primi quattro elementi sopraelencati sono soddisfatti, mentre

sono in corso diversi studi d'intervento, sia di prevenzione primaria che secondaria, e sia nella popolazione generale, che nei pazienti con insufficienza renale cronica, e nei trapiantati di rene.

In due recenti studi di prevenzione secondaria, pubblicati sul "The New England Journal of Medicine", si analizza la possibilità di ridurre gli eventi cardiovascolari, in pazienti già affetti da malattia vascolare, attraverso la riduzione dei livelli di omocisteina nel sangue, mediante l'utilizzo di folati. Nel NORVIT (1), 3749 pazienti con pregresso infarto del miocardio (evento avvenuto nei 7 giorni precedenti alla randomizzazione) venivano trattati per 40 mesi con folati (0.8 mg in combinazione con vitamina B6 e B12). Gli Autori riferiscono che i risultati erano negativi, anzi addirittura si osservava un *trend* verso più casi di reinfarto, mentre si osservavano meno casi di ictus nei pazienti trattati. Nell'HOPE-2 (2), 5522 pazienti con malattia vascolare o diabete, venivano trattati con folati (2.5 mg, sempre in combinazione), per 5 anni. Gli Autori hanno riportato in questo caso risultati negativi, ma anche in questo studio si verificavano meno casi di ictus ($p < 0.03$, riduzione del 24%) nei pazienti trattati. In sintesi, gli Autori non raccomandano la terapia con folati nella riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori.

Gli articoli sono stati seguiti da numerose lettere, in cui addirittura gli Autori stessi esprimevano dubbi su queste drastiche conclusioni. Per esempio, è stato sottolineato che i pazienti nella maggior parte dei casi non presentavano iperomocisteinemia, il *follow-up* era troppo breve, il dosaggio non appropriato, ecc. Nell'editoriale di J. Loscalzo che accompagnava gli articoli si fanno diverse considerazioni pertinenti. Prima di tutto, è possibile che l'ipotesi che l'iperomocisteinemia sia un fattore di rischio cardiovascolare sia intrinsecamente sbagliata, e che invece essa sia dunque solo un marcatore di malattia (*innocent bystander* o surrogato) in contraddizione con quanto affermato dalla mole degli studi precedenti. D'altra parte, avverte Loscalzo, bisogna stare attenti alle ipersemplificazioni, quando si tratta di problemi connessi a vie metaboliche complesse come questo. Bisogna per esempio pensare che la terapia con folati presenta molti effetti pleiotropici, a parte quello di ridurre l'omocisteina nel sangue (i folati sono necessari nella sintesi del DNA, e quindi sono importanti nella proliferazione cellulare, ecc.). Quindi, assumere che l'unico effetto della terapia con folati sia la riduzione dell'omocisteinemia non è corretto. La terapia ideale per ridurre l'iperomocisteinemia, esente da altri effetti, non è stata ancora scoperta, e bisognerebbe guardare ad alternative ai folati (N-acetilcisteina, Mesna, ecc.). Inoltre, a prescindere dai diversi limiti che ciascuno studio presentava, si tratta comunque di studi di prevenzione secondaria, quindi effettuati in pazienti già compromessi dal punto di vista vascolare, in cui è forse irrealistico aspettarsi miglioramenti. Nella prevenzione primaria, e quindi nella popolazione generale, vi sono dati invece a favore dell'ipotesi causale (3). Inoltre, gli effetti dell'iperomocisteinemia sull'espressione genica e l'omocisteinilazione delle proteine (4) hanno destato interesse, e sono ancora tutte da approfondire, soprattutto nei pazienti in emodialisi.

BIBLIOGRAFIA

1. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-88.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-77.
3. Yang Q, Boitto LD, Erickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006; 113 (10): 1335-43.
4. Jacobsen DW. Homocysteine targeting of plasma proteins in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 787-9.

TRATTAMENTO IMMUNOSOPPRESSIVO PRIVO DI INIBITORI DELLE CALCINEURINE PER IL TRAPIANTO DI RENE? FORSE BISOGNA ESSERE CAUTI...



Dr. Gianluca Fasoli

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Fondazione Policlinico San Matteo
27100 Pavia
✉ e-mail: gianlucafasoli@hotmail.com

Il trapianto di rene è il trattamento di scelta per i pazienti affetti da insufficienza renale cronica terminale. La maggior parte dei protocolli di trattamento immunosoppressivo attualmente prescritti nel periodo post-trapianto includono un inibitore delle calcineurine (ciclosporina o tacrolimus), un antimetabolita (micofenolato mofetile e ora meno frequentemente azatioprina) e i corticosteroidi. L'introduzione degli inibitori delle calcineurine, e soprattutto della ciclosporina, ha migliorato la sopravvivenza del trapianto a 1 anno, fino all'attuale valore di 90%. Tuttavia la sopravvivenza a lungo termine non è migliorata e,

la complicità più comune, la nefropatia cronica del trapianto, sembra favorita dagli inibitori delle calcineurine (CNI). Questi farmaci inoltre possono indurre ipertensione, iperlipemia e diabete, e incrementare il rischio di eventi cardiovascolari. Questo ha indotto a sperimentare con successo nuovi protocolli terapeutici con riduzione della dose di CNI o con la loro precoce sospensione.

Una recente meta-analisi condotta da Webster et al. (1) ha preso in considerazione 33 trials e 7000 pazienti randomizzati nei quali venivano paragonati gli effetti di regimi con CNI vs regimi con inibitori della rapamicina con o senza CNI o quest'ultimi vs regimi con altri antimetaboliti. I risultati di questa meta-analisi sono in linea con altri studi che dimostrano un miglioramento della funzione renale nei pazienti trattati con regimi senza CNI. Per quanto riguarda la sopravvivenza del paziente o del graft non si evidenziano differenze significative. Le differenze tra sirolimus, everolimus e CNI che riguardano il rischio cardiovascolare, l'infezione da CMV e la soppressione midollare dipendono dalle posologie dei farmaci e dalla loro particolare associazione. Il limite degli studi considerati nella meta-analisi rimane il breve tempo di osservazione che è di 2 anni post-trapianto e che fa considerare quelli che gli Autori definiscono "surrogate outcomes" di importanza clinica elevata di per sé ma che è ridimensionata se considerata alla luce dell'outcome principale che rimane la sopravvivenza del graft e del paziente.

Gelens et al. dell'University Hospital di Maastricht, partendo dalle considerazioni fatte sopra hanno voluto sperimentare un protocollo completamente privo di inibitori delle calcineurine. In questo studio randomizzato hanno suddiviso 54 pazienti in tre gruppi: un gruppo trattato con tacrolimus e sirolimus (TAC+SRL); un gruppo con tacrolimus e micofenolato (TAC+MMF) e infine un gruppo con sirolimus, micofenolato e daclizumab (SRL+MMF). Ogni gruppo riceveva steroidi solo nei primi due giorni secondo un protocollo sperimentato con successo presso lo stesso ospedale. I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 9.2 mesi dopo il trapianto. Non si osservava una differenza significativa nella sopravvivenza dei pazienti nei tre gruppi, tuttavia il gruppo trattato con il regime senza inibitori delle calcineurine presentava a sei mesi una sopravvivenza senza rigetto del 34% rispetto a 81.9% del gruppo TAC+SRL e 75.5% del gruppo TAC+MMF. Inoltre i rigetti nel gruppo SRL+MMF erano di grado maggiore secondo la classificazione di Banff. Infine 11 dei 18 pazienti del gruppo SRL+MMF erano convertiti a TAC+SRL entro i primi sei mesi. Lo studio è stato sospeso perché la percentuale di rigetti nel gruppo senza inibitori delle calcineurine ha superato il limite imposto dal comitato etico. Nell'interpretazione dei risultati dello studio bisogna considerare la precoce sospensione degli steroidi che si aggiunge alla mancanza di inibitori delle calcineurine. Questi risultati ci spingono comunque ad essere cauti nell'iniziare trattamenti senza inibitori delle calcineurine nei trapianti di rene. È senz'altro importante avere nuovi immunosoppressori e utilizzarli in protocolli alternativi quando necessario, e risulta sempre più evidente quanto sia necessario personalizzare la terapia immunosoppressiva post-trapianto. Tuttavia i risultati dello studio di Gelens, pur con i suoi limiti, ci spingono a considerare che non è ancora giunto il momento in cui, con sicurezza, sia possibile utilizzare dei regimi immunosoppressivi senza inibitori delle calcineurine.

BIBLIOGRAFIA

1. Webster AC, Lee VWS, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006; 81: 1234-48.
2. Gelens MAC, Christiaans MHL, van Heurn ALW, et al. High rejection rate during calcineurin inhibitor-free and early steroid withdrawal immunosuppression in renal transplantation. *Transplantation* 2006; 82: 1221-3.