

## NEFROPATIA DA POLYOMAVIRUS: SE LA CONOSCI LA EVITI...



### Dr. Gianluca Fasoli

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

BK virus e JC virus sono stati isolati negli anni '70 e devono il loro nome alle iniziali del primo paziente. Appartengono alla famiglia dei polyomavirus: JC si manifesta con leucoencefalite demielinizante, BK con un quadro di nefrite virale.

Sierologicamente l'infezione di BK e JC si manifesta nella popolazione generale durante l'infanzia. La trasmissione naturale presumibilmente avviene per via respiratoria e/o orale, ma anche durante la gravidanza, le trasfusioni e i trapianti. Le cellule tubulari

renali rappresentano il sito clinicamente spesso silente, ma più epidemiologicamente rilevante dove il patogeno si mantiene latente e si riattiva. Dopo il trapianto di rene, la prevalenza di BKV nelle urine e nel sangue e la prevalenza di nefrite da BK (PVAN) sono state stimate rispettivamente del 30, 13 e 8% (1).

L'aumento della replicazione di BKV, indicata dal numero di copie di DNA nelle urine e nel sangue di pazienti è correlata allo stato di immunosoppressione del paziente più che al tipo di immunosoppressore utilizzato (2).

Un recente lavoro di Basse et al. (3), dimostra che, nonostante la replicazione virale di BKV sia non frequente dopo trapianto di rene, essa è spesso associata ad un quadro di nefropatia che migliora con la riduzione della terapia immunosoppressiva (3). I pazienti che presentavano una DNAemia positiva per BKV (BKV+) (6.7%) non presentavano caratteristiche diverse rispetto a quelli BKV-, tuttavia nei primi 3 mesi dal trapianto erano stati trattati con dosi più elevate di steroidi e presentavano positività della viremia per CMV in percentuale maggiore tra il 90° e il 180° giorno post-tx rispetto ai BKV-. I pazienti che presentavano DNAemia positiva, in più di una occasione sviluppavano tutti nefropatia da BK trattata con successo con la riduzione dell'immunosoppressione e leflunomide. Anche se con dei limiti legati al numero limitato di pazienti, questo lavoro conferma che la nefropatia da BK non è una patologia da sottovalutare nel trapianto e che il monitoraggio della DNAemia può essere importante per prevedere lo sviluppo della nefropatia. Da sottolineare il ruolo potenziale di CMV che potrebbe favorire la riattivazione di BKV modulando lo stato immunosoppressivo del paziente trapiantato.

Sarebbe utile quindi individuare le categorie di pazienti a rischio di nefropatia da BK in modo da effettuare il monitoraggio di BK DNAemia in maniera mirata. Uno studio pubblicato recentemente da Khamash et al. (4) può essere molto utile a questo scopo. In questo studio gli Autori hanno determinato i fattori di rischio per lo sviluppo di nefropatia da BK in 1027 pazienti riceventi trapianto di rene. L'analisi statistica mostra che fattori di rischio indipendenti sono l'età del ricevente come era già noto (5), ma anche il sesso femminile del donatore. Questo dato sorprendente viene spiegato dagli Autori con la possibile riattivazione del BKV durante la gravidanza che giustificerebbe la presenza di una virulenza latente maggiore tra le donne.

In conclusione un monitoraggio mirato della DNAemia in gruppi a maggior rischio come i riceventi anziani e i riceventi rene da donatore femmina, potrebbe permettere di prevedere ed eventualmente prevenire la nefropatia da BK, una causa frequente di perdita del rene trapiantato.

### BIBLIOGRAFIA

1. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347: 488-96.
2. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transpl* 2005; 5: 582-94.
3. Basse G, Mengelle C, Kamar N, et al. Prospective evaluation of BK virus DNAemia in renal transplant patients and their transplant outcome. *Transplant Proc* 2007; 39: 84-7.
4. Khamash HA, Wadei HM, Mahale AS, et al. Polyomavirus-associated nephropathy risk in kidney transplant: the influence of recipient age and donor gender. *Kidney Int* 2007; 71: 1302-9.
5. Ginevri F, Azzi A, Botti G, Comoli P. La nefropatia associata all'infezione da polyomavirus BK dopo trapianto renale. *G Ital Nefrol* 2006; 23: 575-84.

## QUANDO ALL'EVIDENZA NON CORRISPONDE CONVENIENZA



### Dr. Luigi Vernagione

Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi  
Ospedale "M. Giannuzzi"  
74024 Manduria (TA)  
✉ e-mail: vernalu@libero.it

Visto l'impatto prognostico sfavorevole in termini di mortalità cardiovascolare dell'iperparatiroidismo secondario (SHPTH) in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), nel corso degli anni, sono state messe a punto diverse strategie terapeutiche intese a prevenirne lo sviluppo o limitarne l'espressione clinica (diete ipofosforiche, chelanti del fosforo intestinale, vitamina D e suoi analoghi). Più recentemente l'armamentario terapeutico dell'SHPTH si è arricchito del Cinacalcet, un calcimimetico di tipo II con un nuovo meccanismo di azione: esso si lega alla regione transmembrana del *calcium-sensing receptor*, presente nelle cellule del tessuto paratiroideo, cambiandone la configurazione sterica, rendendolo così più sensibile al calcio circolante.

Data l'efficacia terapeutica dimostrata dal Cinacalcet nel ridurre i livelli di PTH nei pazienti emodializzati affetti da SHPTH, sono stati effettuati diversi *trial* clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco, al fine di stabilire la superiore efficacia clinica del Cinacalcet rispetto alla terapia standard dell'iperparatiroidismo. Block et al. (1), studiando 741 soggetti, hanno ottenuto il raggiungimento dell'*outcome* primario (valori di PTH < 250 pg/mL), dopo 26 settimane di trattamento, nel 43% dei pazienti trattati con Cinacalcet (30-180 mg/die) e solo nel 5% di pazienti del gruppo placebo. Inoltre Lindberg et al. (2), in 78 pazienti trattati per 18 settimane con cinacalcet (20-50 mg/die) o placebo, hanno evidenziato una riduzione dei valori di PTH del 26% solo nei pazienti in trattamento attivo.

Nonostante l'abbondanza di evidenze dell'efficacia del Cinacalcet nel correggere i parametri laboratoristici alterati in corso di SHPTH nei pazienti con IRC, i risultati di una recente metanalisi di Strippoli et al. (3) hanno sottolineato come, allo stato attuale, non esistano evidenze di un impatto prognostico favorevole del Cinacalcet in termini di mortalità globale e cardiovascolare in questo ambito clinico. In due recentissimi *reports* sono stati confrontati il rapporto costo-beneficio del Cinacalcet e della terapia standard (paratiroidectomia, vit. D e chelanti del fosforo) nel trattamento dell'SHPTH in pazienti con IRC estrapolando i dati dalla letteratura.

Nel primo di questi due lavori (4) mediante un modello matematico, è stato stimato che, rispetto alla terapia standard, il Cinacalcet, assunto per tutta la vita del soggetto, induce un costo medio addizionale di 21.167 sterline/persona, conferendo una *quality adjusted life years* (QALY) di 0.34, risultando in un incremento del rapporto costo-efficacia di 61.980 sterline (circa 89.000 euro) per QALY. Inoltre l'analisi ha dimostrato che il Cinacalcet sarebbe conveniente sotto il profilo costo-efficacia se il rischio relativo di morte dei soggetti con livelli alti di PTH fosse 2.2 confrontato con quello dei soggetti a *target* oppure se i costi del farmaco venissero sensibilmente ridotti. Gli Autori concludono questo lavoro affermando che i dati di costo-efficacia ottenuti rendono inverosimile attualmente la rimborsabilità del Cinacalcet da parte del *National Health Service*.

Nel secondo *report* (5) viene descritto uno studio di confronto tra la paratiroidectomia o l'uso del Cinacalcet in termini di analisi costo-utilità, in pazienti uremici cronici terminali con SHPTH refrattario, seguiti per 2 anni dopo la paratiroidectomia o l'inizio di terapia con Cinacalcet. In termini di costi di base, frequenza di successo terapeutico chirurgico o farmacologico, rapporto tra frequenza di complicanze e costi nonché di beneficio dalla correzione dell'SHPTH, la paratiroidectomia risulta sia meno costosa che migliore in termini di costo-efficacia dopo  $7.25 \pm 0.25$  mesi. Quindi gli Autori concludono che il Cinacalcet potrebbe essere considerato conveniente (al prezzo attuale) solo per quei pazienti destinati a ricevere subito un trapianto renale oppure in quelli con una breve aspettativa di vita.

In conclusione, le evidenze scientifiche disponibili non indicano il Cinacalcet, al prezzo attuale, come una terapia conveniente del SHPTH in pazienti con IRC in termini di rapporto costo-beneficio. Quindi è raccomandabile prudenza nella prescrizione di questo farmaco almeno finché non si concretizzino evidenze basate su dati di mortalità oppure revisioni al ribasso del prezzo di mercato.

### BIBLIOGRAFIA

1. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-25.
2. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCL, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 800-7.
3. Strippoli GF, Palmer S, Tong A, et al. Meta-analysis of biochemical and patient-level effects of calcimimetic therapy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (5): 715-26.
4. Garside R, Pitt M, Anderson R, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease patients on dialysis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11 (18): 1-186.
5. Narayan R, Perkins RM, Berbano EP, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet hydrochloride-based medical therapy in the management of hyperparathyroidism in ESRD: a cost utility analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (6): 801-13.

## CAN O RIGETTO CRONICO: QUESTO È IL DILEMMA...



### Dr. Filippo Mangione

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto  
Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo  
27100 Pavia  
✉ e-mail: filippo\_mangione@tin.it

La fibrosi del rene trapiantato rappresenta una delle sfide più difficili da affrontare per i Nefrologi. Rappresenta, infatti, l'evento terminale di un processo irreversibile che inizia molto precocemente dopo il trapianto, e riconosce nella sua patogenesi fattori immunologici, responsabili di ciò che classicamente è stato indicato come *rigetto cronico*, e non immunologici, tra cui la nefrotossicità da inibitori della calcineurina (CNI) ed il danno ipertensivo-ischemico. Per rispettare la complessità patogenetica del danno fibrotico del *graft* è stata

conosciuta, nel 1991, la definizione unificante di *chronic allograft nephropathy* (CAN), la cui volontà generica ha da un lato consentito di abolire il pensiero comune che tale evenienza fosse esclusivamente secondaria ad un processo immuno-mediato (il rigetto cronico, appunto), ma dall'altro ha finito per costituire una vera e propria "diagnosi", disperante per medici e pazienti. Dal punto di vista istopatologico, alterazioni vascolari, glomerulari o interstiziali di tipo ipertensivo, tossico o infiammatorio hanno finito per essere etichettate con il medesimo termine di CAN, per la contestuale presenza di fibrosi interstiziale e atrofia tubulare, che della definizione rappresentano il cardine.

Recentemente, il gruppo di lavoro di Banff ha convenuto che, per andare avanti, sarebbe stato meglio fare un passo indietro. Nel *meeting report 2005*, recentemente pubblicato (1), la definizione di CAN è stata abolita in favore di diagnosi istopatologiche più precise e corrispondenti al processo patogenetico del danno. Sono state introdotte le categorie del rigetto cronico attivo anticorpo-mediato e del rigetto cronico attivo T-cellulo-mediato, mentre la classe precedentemente definita CAN contiene attualmente fibrosi interstiziale e atrofia tubulare senza evidenze delle alterazioni caratterizzanti le categorie sopraindicate, e quindi quelle secondarie a ipertensione, nefrotossicità da calcineurine, ostruzione cronica, pielonefrite cronica infettiva, infezione da poliomavirus BK. Il messaggio chiave risiede quindi nella necessità di distinguere in modo preciso il danno immunologico, in particolare anticorpo-mediato, da quello non immunologico, obiettivo auspicabile ma sicuramente ambizioso. L'interpretazione di reperti morfologici indicativi di rigetto cronico anticorpo-mediato può non essere univoca. In particolare, la presenza di alterazioni della membrana basale dei capillari peritubulari è *marker* troppo poco sensibile se non valutato mediante microscopia elettronica. Un altro elemento necessario alla diagnosi di certezza è la dimostrazione della presenza di deposizione *diffusa* di C4d mediante immunistochemica; l'interpretazione semiquantitativa di questo parametro non può che essere soggettiva e richiede esperienza specifica sia nella fase pre-analitica sia analitica (2). Non ultimo, la determinazione di anticorpi circolanti anti-donatore non è metodica così ampiamente disponibile come è richiesto per una diagnosi definitiva. La diagnosi di rigetto cronico cellulare non si discosta molto invece da quanto già previsto dalla precedente classificazione di Banff per la categoria della CAN.

La certezza della diagnosi dovrebbe essere propedeutica ad una terapia mirata e possibilmente efficace. Gli studi condotti sinora hanno valutato soprattutto l'influenza del regime immunosoppressivo sullo sviluppo e sull'evoluzione della CAN, o meglio, della disfunzione cronica del *graft* con fibrosi d'organo. Un regime *de novo* basato su sirolimus (SRL) e micofenolato (MMF) ha dimostrato, in una serie di biopsie protocollari, una minor incidenza di fibrosi interstiziale e atrofia tubulare rispetto al regime con CNI (3) a 2 anni; tali dati sono confermati dallo studio funzionale condotto a 5 anni (4). Esiste un cumulo di evidenze che la conversione da CNI a sirolimus migliori l'*outcome* della CAN sia clinicamente che istologicamente, anche in pazienti con un grado avanzato (5). È lecito ora attendere studi su nuove strategie terapeutiche, in particolare nel sottogruppo di pazienti con danno immunologico cronico comprovato. È verosimile che la necessità di dimostrare un simile danno il più precocemente possibile comporterà inoltre un incremento nella scelta di eseguire biopsie protocollari, e porrà numerosi interrogativi sull'opportunità di trattare o meno un dato istologico anche in presenza di una funzione renale ancora normale.

### BIBLIOGRAFIA

1. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7: 518-26.
2. Seemayer CA, Gaspert A, Nickleleit V, et al. C4d staining of renal allograft biopsies: a comparative analysis of different staining techniques. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 568-76.
3. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, et al. De Novo Kidney Transplantation Without Use of Calcineurin Inhibitors Preserves Renal Structure and Function at Two Years. *Am J Transplant* 2004; 4: 1776-85.
4. Flechner SM, Goldfarb D, Solez K. Kidney transplantation with sirolimus and micophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-years results of a randomized prospective trial compared to calcineurin-inhibitor drugs. *Transplantation* 2007; 83: 883-92.
5. Wali RK, Mohanlal V, Ramos E, et al. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and rescue immunosuppression with sirolimus-based therapy in renal transplant recipients with moderate to severe renal dysfunction. *Am J Transplant* 2007; 7: 1572-83.

## NUOVA CLASSIFICAZIONE DELLE PATOLOGIE GLOMERULARI: RUOLO DEL PODOCITA



### Prof. Elena Ranieri

Patologia Clinica  
Dipartimento di Scienze Biomediche  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università degli Studi di Foggia  
71100 Foggia  
✉ e-mail: e.ranieri@unifg.it

Recenti studi hanno evidenziato il ruolo centrale del podocita sia nel controllo dello sviluppo glomerulare, che nella determinazione della progressione della glomerulosclerosi. Alla luce di queste acquisizioni, la maggior parte delle patologie glomerulari potrebbe essere reinterpretata come una conseguenza della disfunzione podocitaria. La biologia del podocita può essere, infatti, influenzata sia da fattori genetici che ambientali e, conseguente-

mente, le patologie glomerulari possono essere riclassificate nell'ambito della gamma delle podocitopatie in relazione al tipo di danno, consentendo anche di esprimere una valutazione predittiva sull'*outcome* della malattia.

Fattori tossici, genetici, immunologici, infettivi, ossidanti, metabolici ed emodinamici possono tutti avere come *target* il podocita. Il fenotipo clinico che ne deriva dipende da quando la noxa patogena esercita la sua azione, ad esempio durante lo sviluppo glomerulare piuttosto che la progressione del danno, e varia in base all'entità dei fattori sopra citati in termini di rapidità e gravità nello sviluppo del danno glomerulare. Possono essere associate alla disfunzione del podocita le seguenti glomerulopatie: la glomerulopatia a lesioni minime; la glomerulosclerosi focale; la sclerosi mesangiale diffusa; la sindrome nefrosica finlandese congenita; la sindrome di Alport con le sue varianti; le glomerulopatie immuni e infiammatorie; la "*collapsing glomerulopathy*"; la nefroangiosclerosi; la nefropatia diabetica; la glomerulopatia legata all'invecchiamento (1).

Se le glomerulopatie fossero considerate come patologie associate a meccanismi podocita-dipendenti piuttosto che come entità pato-biologiche a sé stanti, probabilmente si faciliterebbe la prevenzione della progressione delle nefropatie.

Esistono in letteratura numerosi lavori volti allo studio delle alterazioni funzionali del podocita. Tra questi è interessante il lavoro del gruppo di Lai (2), nel quale gli Autori verificano l'ipotesi di Shalhoub e cioè che un fattore circolante di permeabilità derivato dai linfociti possa danneggiare i podociti nella sindrome nefrosica associata a glomerulopatia a lesioni minime (*Minimal Change-associated Nephrotic Syndrome*, MCNS). In questo studio, l'elevata espressione dell'IL-13 ottenuta mediante trasfezione in ratti ha indotto le manifestazioni cliniche della MCNS; infatti, a fronte di un'istologia glomerulare normale, sono state riscontrate una ridotta espressione di proteine specifiche del podocita (nefrina, podocina e destriglicano), l'incremento della molecola costimolatoria B7-1 e la fusione dei processi pedicellari. Questo modello sperimentale rappresenta ad oggi la migliore riproduzione di una MCNS indotta da un fattore endogeno, sebbene nei ratti Wistar la proteinuria fosse modesta ed i livelli circolanti di IL-13 fossero 100 volte più elevati del normale. Saranno necessari ulteriori studi per comprendere se l'IL-13 sia elevata anche nell'uomo e se sia in grado di indurre le manifestazioni cliniche caratteristiche della MCNS.

Nella glomerulosclerosi focale idiopatica (*idiopathic Focal Glomerulo-Sclerosis*, iFGS), i meccanismi che inducono un incremento massivo della permeabilità glomerulare all'albumina non sono ancora noti. Nei modelli sperimentali che mimano il danno podocitario è stato evidenziato il ruolo dei radicali liberi nell'indurre l'ossidazione di sostanze, come ad esempio l'albumina, la cui modificazione rappresenta un *marker* di stress ossidativo. In un articolo pubblicato da Musante et al., è stata dimostrata la presenza di elevati livelli di albumina plasmatica ossidata in pazienti pediatrici affetti da iFGS su rene nativo o con proteinuria post-trapianto in fase attiva della malattia. L'albumina ossidata era invece ridotta o assente in fase di remissione (3). Particolarmente interessante era l'assenza dell'albumina ossidata in pazienti nefrosici con altre forme di patologie glomerulari. La correlazione tra albumina ossidata e patogenesi di iFGS rimane tuttora oggetto di speculazione, sebbene appaia convincente l'ipotesi che questa sia un effetto e non la causa della malattia. Se i dati saranno confermati in una *coorte* più ampia di pazienti, sarà possibile applicare un nuovo approccio per la ricerca dei fattori permeabilizzanti la barriera glomerulare utilizzando la spettrometria di massa. Inoltre, ciò consentirebbe anche di valutare lo stato di attività della malattia stessa, fornendo ai clinici un potente strumento per modulare meglio la terapia e, forse, per modificarne l'*outcome*.

In conclusione, l'idea di un ruolo chiave del podocita nell'interpretare la patogenesi delle glomerulopatie apre nuovi interessanti scenari per la ricerca scientifica (ricerca di *biomarkers* specifici di danno podocitario, utilizzo di cellule staminali per la ricostituzione della barriera podocitaria) ed offre la possibilità di prevenire più efficacemente la progressione verso l'insufficienza renale cronica.

### BIBLIOGRAFIA

1. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 2007; 71: 1205-14.
2. Lai KW, Wei CL, Tan LK, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1476-85.
3. Musante L, Candiano G, Petretto A, et al. Active focal segmental glomerulosclerosis is associated with massive oxidation of plasma albumin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 799-810.

## TESSUTO ADIPOSO E MALATTIE RENALI



### Dr.ssa Belinda Spoto

CNR-IBIM

Epidemiologia Clinica del Rischio

Cardiovascolare nelle Nefropatie

Croniche & Unità Operativa di Nefrologia,

Dialisi e Trapianto

Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli"

89100 Reggio Calabria

✉ e-mail: belinda.spoto@tin.it

Una delle funzioni fondamentali che ha determinato la sopravvivenza delle specie viventi è stata la capacità di accumulare e conservare l'energia derivante dalle sostanze nutritive.

Tuttavia la società moderna, caratterizzata da abbondanza di cibo e ridotta attività fisica,

ha reso questa funzione un fattore negativo per la sopravvivenza. Questa funzione è garantita dal tessuto adiposo che è tradizionalmente considerato un organo di deposito energetico.

Da recenti studi epidemiologici è emerso che l'obesità è un fattore di rischio indipendente di insufficienza renale cronica di grado moderato e severo (stadio 3-4) o terminale. Anche se mancano rigorosi studi clinici in grado di provare un rapporto di causalità fra obesità e insufficienza renale è comunque stato osservato che l'aumento della massa adiposa di *per se* promuove la progressione delle malattie renali. A questo proposito un più alto indice di massa corporea è stato associato ad un più alto rischio di insufficienza renale terminale indipendentemente da noti fattori di rischio CV incluso il fumo, l'ipertensione ed il diabete (1). Studi autopsici, e su biopsie renali, hanno evidenziato che la glomerulosclerosi focale è la più comune lesione istologica nei pazienti obesi con proteinuria. Accanto a questa forma ne è stata evidenziata anche un'altra in cui la glomerulopatia non si accompagna a sclerosi focale e mostra una progressione più lenta rispetto alla forma idiopatica con sclerosi focale (2). Queste glomerulopatie sono ora etichettate come glomerulopatie "obesità-correlate" ed entrambe si caratterizzano per la presenza di una marcata glomerulomegalia dovuta verosimilmente ad iperfiltrazione.

Il meccanismo che lega l'obesità all'insufficienza renale è ancora sconosciuto ma ci sono evidenze sempre più forti che anche uno stato di infiammazione cronica (correlato all'insulina resistenza, allo stress ossidativo ed alla disfunzione endoteliale), insieme ai fattori emodinamici, possa spiegare quest'associazione.

Sebbene il prodotto di secrezione quantitativamente più importante degli adipociti è rappresentato dalle specie lipidiche, è oramai assodato che l'adipocita secerne anche una serie di citochine, specificamente definite "adipochine", che costituiscono un gruppo di molecole bioattive di considerevole diversità sia in termini di struttura proteica che di funzione. Queste molecole risultano coinvolte nel processo infiammatorio sistemico rilevato clinicamente da un aumento della concentrazione plasmatica della proteina C reattiva (PCR). È noto che la PCR costituisce un affidabile marcatore di infiammazione e che ha valore prognostico per mortalità totale e CV negli uremici in dialisi (3). Recentemente, Ramkumar et al. hanno dimostrato l'esistenza di una chiara associazione fra obesità (quantificata attraverso il BMI) ed infiammazione (definita da valori di PCR > 3 mg/dL) in pazienti con uremia cronica (4). Pertanto il tessuto adiposo potrebbe essere coinvolto non solo nei meccanismi del danno CV, ma potrebbe anche risultare causalmente associato all'insufficienza renale, essendo questa condizione contraddistinta da un marcato aumento della PCR. Infine, nei glomeruli di pazienti con glomerulopatia "obesità-correlata" l'espressione di numerosi geni coinvolti nel metabolismo lipidico e nell'insulina resistenza così come l'espressione di diverse citochine infiammatorie è risultata più elevata rispetto a quanto osservato nei glomeruli di soggetti normali paragonabili per sesso ed età (5) rafforzando l'ipotesi che le citochine infiammatorie insieme ad alcune molecole del metabolismo lipidico sono in grado di modificare la funzione renale nei soggetti obesi.

Anche se rimane ancora da chiarire quale sia il contributo delle adipochine sulla comparsa dell'insufficienza renale, è verosimile che nei pazienti uremici gli elevati livelli circolanti di queste molecole non siano secondari solo ad una ridotta escrezione renale ma a sostanziali alterazioni della loro espressione.

### BIBLIOGRAFIA

1. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-8.
2. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-509.
3. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002; 62: 1791-8.
4. Ramkumar N, Cheung AK, Pappas LM, et al. Association of obesity with inflammation in chronic kidney disease: A cross-sectional study. *J Ren Nutr* 2004; 14: 201-7.
5. Wu Y, Liu Z, Xiang Z, et al. Obesity-related glomerulopathy: Insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology* 2006; 147: 44-50.