

## ESERCIZIO FISICO NELL'UREMIA: UN APPROCCIO SALUTARE AL RISCHIO CARDIOVASCOLARE



### Dr. Fabio Fabbian

U.O. di Nefrologia e Dialisi

Arcispedale S. Anna

44100 Ferrara

✉ e-mail: f.fabbian@ospfe.it

Sono state pubblicate le raccomandazioni dell'*American College of Sports Medicine* e dell'*American Heart Association* sul tipo e sulla quantità di attività fisica necessari per aumentare e mantenere un adeguato stato di salute nei pazienti anziani sia sani che affetti da artrite, ipertensione, cardiopatie, malattie respiratorie, diabete mellito, cerebrovasculopatia ed osteoporosi (1). In questa lista non sono compresi i pazienti con insufficienza renale nonostante l'elevato rischio cardiovascolare e la nota limitata capacità ad espletare lavoro muscolare. Apparentemente l'attività motoria non sembra

essere ritenuta adatta ad una popolazione con così numerose comorbidità e finora è stata invece data molta enfasi agli interventi farmacologici nel tentativo di ridurre il rischio cardiovascolare in questi pazienti. Un recente studio randomizzato di Johansen et al. (2) ha tuttavia dimostrato come negli emodializzati sia possibile aumentare la massa e la forza muscolare mediante l'esercizio fisico e la somministrazione di nandrolone con effetto sinergico. Inoltre nel 2005 Painter (3), ha pubblicato una stimolante review sugli effetti dell'esercizio fisico nei pazienti con insufficienza renale cronica. L'esercizio fisico, adattato alle capacità dei pazienti con insufficienza renale cronica, migliora l'*uptake* di ossigeno, i test di *performance* fisici e la consapevolezza di poter compiere lavoro muscolare. Ovviamente è necessario che il lavoro muscolare sia effettuato sotto la guida di medici sportivi per evitare lesioni all'apparato locomotore. La supervisione di specialisti in Medicina dello Sport è fondamentale. Presso la nostra struttura esiste un gruppo di lavoro che opera su pazienti con differenti patologie croniche con evidenti benefici sulla qualità della vita e sui sintomi della malattia. Già nel 2004 Manfredini et al. (4), hanno verificato l'efficacia di un programma di allenamento basato sulla velocità di soglia del dolore (*pain threshold speed*) in pazienti con claudicatio. Allenamenti giornalieri a velocità del 20-30% al di sotto della soglia del dolore migliorano in modo importante la sintomatologia agli arti inferiori. Un programma di esercizi eseguiti con gruppi muscolari e con sforzi prestabiliti in maniera costante nel tempo sembra ridurre il rischio di mortalità in questi pazienti così gravemente compromessi. Kouidi (4), suggerisce tre diversi tipi di programmi di allenamento per i pazienti uremici: programmi ambulatoriali supervisionati da un centro di riabilitazione, la prescrizione di esercizi di riabilitazione da far eseguire a domicilio oppure esercizi di riabilitazione da far eseguire al paziente durante la prima ora del trattamento emodialitico nel centro dialisi. È stato dimostrato che i pazienti in dialisi incrementano la loro attività fisica se incoraggiati e motivati spiegando che l'esercizio muscolare regolare aumenta la longevità e riduce il rischio di disabilità. Neppure i livelli ridotti di ematocrito costituiscono un limite per la prescrizione dell'attività motoria; anche con un ematocrito ridotto l'attività motoria, infatti, induce un incremento della capacità muscolare. Grazie all'attività fisica migliorano il tono, la forza muscolare e la funzione vascolare e vengono ridotti il rischio cardiovascolare, i livelli plasmatici dei *marker* di infiammazione e lo stress ossidativo. È stato inoltre osservato che l'allenamento migliora l'adeguatezza dialitica.

Incrementare l'attività fisica nei pazienti uremici può quindi avere notevoli risvolti positivi. Tuttavia per poter introdurre dei programmi di allenamento nel trattamento dei pazienti uremici bisognerebbe superare degli ostacoli di rilievo come lo scarso interesse da parte dei Nefrologi circa i benefici derivanti da tali programmi e la perplessità circa la loro sicurezza, la carenza di risorse economiche e di tempo da parte del personale dei centri di dialisi e la scarsa informazione dei pazienti che non richiedono di poter partecipare a programmi di allenamento. Il superamento di tali barriere potrebbe giovare enormemente ai pazienti con insufficienza renale e verosimilmente anche al sistema sanitario nazionale.

### BIBLIOGRAFIA

1. Nelson ME, Rejeski JW, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1094-105.
2. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2307-14.
3. Painter P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: Update 2005. *Hemodial Int* 2005; 9: 218-35.
4. Manfredini F, Conconi F, Malagoni AM, et al. Training guided by pain threshold speed. Effects of a home-based program on claudication. *Int Angiol* 2004; 23: 379-87.
5. Kouidi EJ. Central and peripheral adaptations to physical training in patients with end-stage renal disease. *Sports Med* 2001; 31: 651-65.

## RENE E POLMONE NEL PAZIENTE CRITICO: UNA RELAZIONE PERICOLOSA?



### Prof. Enrico Fiaccadori

Terapia Intensiva  
Dipartimento di Clinica Medica  
Nefrologia e Scienze della Prevenzione  
Università degli Studi  
43100 Parma  
✉ e-mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

È noto ormai da tempo come l'associazione tra insufficienza respiratoria acuta ed insufficienza renale acuta (IRA) possa peggiorare in misura notevole la prognosi già di per sé infausta dei pazienti ricoverati in terapia intensiva (1). I dati della letteratura non consentono di individuare con certezza nel rene o nel polmone il *primum movens* di un possibile circolo vizioso che nelle fasi più avanzate dell'insufficienza multiorga-

no arriva inevitabilmente a coinvolgere entrambi gli organi.

È ipotizzabile che entrambe le forme di insufficienza d'organo possano determinare la compromissione secondaria di altri organi, attraverso meccanismi di *cross-talk* basati sui mediatori dell'infiammazione e dello stress ossidativo.

Alcune modalità di ventilazione meccanica, particolarmente aggressive in termini di pressioni positive e volumi raggiunti nelle vie respiratorie, comporterebbero infatti il rilascio a livello locale di mediatori in grado di raggiungere in una fase successiva altri organi - tra i quali il rene - provocando in questo caso aumento dell'apoptosi a livello tubulare (2). Allo stesso modo, ed in maniera in qualche modo speculare, l'uremia acuta sperimentale (bifrectomia, ischemia-riperfusion renale, ecc.) eserciterebbe un importante effetto modulante sul danno polmonare preesistente, in termini sia pro- che anti-infiammatori, con possibili conseguenze negative sia in termini funzionali (edema polmonare non cardiogeno da aumentata permeabilità della barriera alveolo-capillare) che di difesa dalle infezioni (3, 4).

Su queste basi fisiopatologiche le complesse interazioni tra rene e polmone, ed in particolare tra IRA ed insufficienza respiratoria, potrebbero contribuire a spiegare recenti osservazioni cliniche nei pazienti critici sottoposti a ventilazione meccanica. Uno studio su 140 pazienti ventilati per più di 48 ore (5) individuerebbe, infatti l'IRA (definita da valori di creatinemia >1.5 mg/dL) e l'oliguria come fattori prognostici negativi ai fini del recupero della funzione respiratoria in corso di svezzamento dalla ventilazione meccanica nei pazienti in terapia intensiva. I pazienti con IRA, infatti, avrebbero una durata della ventilazione meccanica e tempi di svezzamento più prolungati; inoltre, incrementi dei valori di creatininemia compatibili con le più recenti definizioni di IRA, ma tali comunque da non richiedere ancora terapia sostitutiva della funzione renale, rappresenterebbero un indice predittivo di maggiore difficoltà allo svezzamento dalla ventilazione meccanica.

Il messaggio di questo lavoro, pur con i limiti di uno studio osservazionale eseguito in una terapia intensiva chirurgica a carattere oncologico, è clinicamente rilevante, anche se lascia ancora aperto il campo a più ipotesi riguardanti possibili effetti negativi dell'IRA sulla funzione polmonare in corso di insufficienza respiratoria. Se, infatti, l'ipotesi del *cross-talk* tra rene e polmone appare particolarmente affascinante, non bisogna dimenticare che anche altri importanti meccanismi possono concorrere all'aumentata incidenza di complicanze respiratorie in corso di IRA, ed in particolare a rendere più difficile lo svezzamento dalla ventilazione meccanica: tra questi il sovraccarico di fluidi, l'aumentata incidenza di infezioni a carico dell'apparato respiratorio, il catabolismo muscolare qualora coinvolga anche i muscoli respiratori, gli squilibri idrosalinari, l'acidosi, la ridotta *clearance* dei farmaci utilizzati per la sedazione.

Ancora una volta il rene sembra assumere un ruolo di primo attore e non più di spettatore innocente e passivo, come si riteneva ancora in anni recenti: sotto questo punto di vista ciò rende sempre più necessaria ed urgente l'implementazione di strategie precoci ed adeguate di protezione renale e prevenzione dell'IRA nel paziente critico.

### BIBLIOGRAFIA

1. Kuiper JW, Groeneveld J, Slutski AS, Plotz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 2005; 33: 1408-15.
2. Imai Y, Prodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2104-12.
3. Zarbock A, Schmolke M, Spieker T, Jurk K, van Aken H, Singbartl K. Acute uremia but not renal inflammation attenuates aseptic lung injury: a critical role for uremic neutrophils. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3124-31.
4. Hassoun HT, Grigoeyev DN, Lie L, et al. Ischemic acute kidney injury induces a distant organ function response distinguishable from bilateral nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293 (1): F30-40.
5. Vieira JM, Castro I, Curvello-Neto A, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 184-91.

## PROTEINURIA: MOLTI ATTORI PER UN SOLO PROTAGONISTA?



### Dr. Fabrizio Grosjean

U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto  
Fondazione I.R.C.C.S.  
Policlinico San Matteo  
27100 Pavia  
✉ e-mail: fabrizio\_cocis@libero.it

La letteratura Internazionale negli ultimi anni ha attribuito alla proteinuria una crescente importanza, da semplice indice di glomerulopatia ad un ruolo causale nella progressione del danno renale. Parallelamente agli sforzi per comprendere i meccanismi del danno renale indotto dalla proteinuria, diversi studi si sono concentrati nell'individuare le cause alla base della stessa. Anche se i meccanismi patogenetici ipotizzati sono innumerevoli tutti comportano alla fine l'alterazione dell'integrità della barriera di fil-

trazione glomerulare.

In condizioni normali la parete dei capillari glomerulari, costituita da endotelio fenestrato, membrana basale e podociti, consente il libero passaggio all'acqua, ioni e piccoli soluti ma risulta pressoché impermeabile all'albumina e alle proteine plasmatiche di peso molecolare maggiore. Alterazioni a carico delle sue componenti, ed in particolare dei podociti ne modificherebbero la peculiare selettività. I pedicelli dei podociti sono in stretto contatto con la membrana basale e sono interdigi- tati e connessi tra loro mediante i diaframmi di filtrazione. Questi ultimi, insieme a proteine di membrana cariche negati- vamente, come la podocalixina, contribuiscono alla selettività della parete dei capillari. L'architettura e la funzione del podocita sono garantiti dall'integrità del citoscheletro, costituito da filamenti di  $\alpha$ -actina uniti tra loro da ponti di  $\alpha$ -actinina e sinaptopodina. Questa struttura è di fatto in contatto mediante destrroglicani e  $\alpha 3 \beta 1$  integrine con la  $\beta 2$ -laminina costituente la membrana basale, e con la nefrina delle giunzioni aderenti mediante proteine di legame come Nck. Alterazioni anche di un singolo componente di questa articolata interazione determinano la rapida scomparsa dei pedicelli podocitari e la perdita della selettività della barriera di filtrazione glomerulare (1). Sebbene recentemente sia stato dimostrato che deficit a carico del tubulo prossimale nel riassorbimento dell'albumina, fisiologicamente presente nell'ultrafiltrato, possano determi- nare proteinuria (2), due interessanti lavori hanno nuovamente posto l'attenzione sul danno podocitario. Sever et al. (3), hanno dimostrato che l'espressione di L-catepsina (CatL) è aumentata nei podociti di pazienti con proteinuria e in un model- lo murino di nefropatia a lesioni minime indotta da LPS. Utilizzando colture di podociti e gene *delivery in vivo*, questi Autori hanno dimostrato che la aumentata espressione di CatL induceva il clivaggio dell'enzima dinamina GTPasi, una molecola essenziale per la regolazione della actina. I frammenti di dinamina, così prodotti, non erano più in grado di regolare l'actina e questo induceva una riorganizzazione del citoscheletro con scomparsa dei pedicelli dei podociti e proteinuria. Galeano e al. (4), invece, hanno dimostrato che il modello murino knockout per un enzima chiave nella sintesi di N-acetil- mannosamina (ManNAc) (uridine diphospho-N-acetilglucosamina/ManNAc kinas), in assenza di apporto di ManNAc eso- geno, presenta ridotta sialificazione della podocalixina. I residui di acido sialico carichi negativamente sono essenziali per la funzione dei pedicelli dei podociti. La loro mancanza sulla podocalixina determina perdita dei pedicelli dei podociti, sla- minamento della membrana basale e sviluppo di proteinuria. Gli Autori suggeriscono un potenziale uso del ManNac nel trattamento delle nefropatie caratterizzate da proteinuria e da alterazione dei podociti e/o della membrana basale glome- rulare. Sebbene i risultati di questi lavori siano stati ottenuti prevalentemente *in vitro* o su modelli animali, emerge chiara- mente come l'epitelio viscerale sia una struttura dinamica la cui morfologia e funzionalità sono influenzati dal microam- biente. Questi studi, oltre a chiarire la patogenesi della proteinuria, forniscono spunti utili per potenziali future terapie e per la comprensione dei meccanismi di azione di farmaci utilizzati nelle glomerulopatie come ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AngII). L'effetto antiproteinurico di queste due classi di farmaci per esempio potrebbe essere secondario al loro potere di contrastare la riorganizzazione del citoscheletro dei podociti indotta da AngII.

### BIBLIOGRAFIA

1. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 2006; 354: 1387-401.
2. Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: Retrieval is disrupt- ed in nephrotic states. Kidney Int 2007; 71: 504-13.
3. Sever S, Altintas MM, Nankoe SR, et al. Proteolytic processing of dynamin by cytoplasmic cathepsin L is a mechanism for proteinuric kidney disease. J Clin Invest 2007; 117: 2095-104.
4. Galeano B, Klootwijk R, Manoli I, et al. Mutation in the key enzyme of sialic acid biosynthesis causes severe glomerular proteinuria and is rescued by N-acetylmannosamina. J Clin Invest 2007; 117: 1585-94.

## NUTRIZIONE E BILANCIO CORPOREO DI ACIDI



### Dr. Roberto Mioni

Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto  
Azienda Ospedaliera  
Universitaria "Santa Maria della Misericordia"  
33100 Udine  
✉ e-mail: mioni.roberto@aoud.sanita.fvg.it

Il grado di Acidità o di Basicità di qualsiasi prodotto biologico è basato sul contenuto di "Acid forming e Base forming elements", cioè di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{NH}_4^+$  e  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HPO}_4^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Am}^-$ , con i cationi intesi come residui dei relativi idrossidi ( $\text{NaOH}$ , ecc.) e gli anioni come residui dei relativi acidi, dove  $\text{Am}^-$  indica gli anioni metabolizzabili. Prendendo come esempio l'urina, avremo, dopo titolazione con  $\text{NaOH}$  (1):

$$1) \text{TA} = \text{Cl}^- + 1.8\text{Pi} + 2\text{SO}_4^{2-} + \text{Am}^- + \text{HCO}_3^- - \text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Ca}^{2+} - 2\text{Mg}^{2+} - \text{NH}_4^+$$

Dove per TA si intende Acidità Titolabile.

TA è pertanto uguale alla differenza di tutti gli  $\text{H}^+$  rilasciati dagli acidi e quantificati dalla somma delle cariche negative dei relativi Anioni e gli  $\text{H}^+$  eliminati e rimpiazzati dalle cariche positive dei Cationi.

In generale, raggruppando Anioni e Cationi secondo l'organo emuntorio di competenza, avremo:

$$2) \text{TA} = (\text{Cl}^- + 1.8\text{Pi} + 2\text{SO}_4^{2-} - \text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Ca}^{2+} - 2\text{Mg}^{2+}) + (\text{Am}^- - \text{NH}_4^+) + \text{HCO}_3^-$$

Il primo raggruppamento rappresenta la composizione della TA controllata dal rene; il secondo, la TA, controllata dal metabolismo intermedio; l' $\text{HCO}_3^-$  controllato dal polmone tramite la  $\text{PCO}_2$  (1). Nel sangue prevalgono i cationi alcalini sugli anioni inorganici, il che rende alcalinizzante il mezzo; infatti, sangue, tessuti e feci non contengono  $\text{SO}_4^{2-}$  in quantità significative. Nelle urine, gli anioni inorganici, tra cui  $\text{SO}_4^{2-}$ , prevalgono sui cationi inorganici ed il mezzo è acidificante (1).

In letteratura, l'escrezione netta di acidi fissi (non  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) è indicata come:

$$3) \text{NAE} = \text{TA} + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^-$$

E per la legge dell'elettroneutralità, vedi equazione 2, anche come:

$$3a) \text{NAE} = \text{Am}^- + \text{SO}_4^{2-} + (\text{Cl}^- + 1.8\text{Pi} - \text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Ca}^{2+} - 2\text{Mg}^{2+}), \text{cioè la somma di tutti gli anioni organici ed inorganici meno tutti i cationi alcalini (2).}$$

Tutti gli alimenti vegetali ed animali presentano un eccesso di cationi alcalini in forma di sali di anioni metabolizzabili ( $\text{RCOO}^-$ ) precursori di  $\text{K}^+\text{HCO}_3^-$ . Lo zolfo neutro della metionina e cisteina produce  $\text{H}_2\text{SO}_4$  solo dopo l'assorbimento intestinale. Il fosfato delle fosfoproteine si libera in prevalenza come  $\text{K}_2\text{HPO}_4^-$  ed è perciò un accettatore di  $\text{H}^+$ . Poiché  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  sono pressoché completamente assorbiti dall'intestino, la quota variabile dell'assorbimento riguarda soprattutto il  $\text{Ca}^{2+}$ , di meno il  $\text{Pi}$  e il  $\text{Mg}^{2+}$  (1). La vitamina D, favorendo il trasporto intestinale del  $\text{Ca}^{2+}$ , favorisce l'assorbimento dietetico delle basi.

In letteratura il carico netto di acidi è definito:  $\text{NAL} = \text{A-m}$  urinario +  $2\text{SO}_4^{2-}$  urinario +  $(\text{Cl}^- + 1.8\text{Pi} - \text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Ca}^{2+} - 2\text{Mg}^{2+})$  assorbiti, cioè la differenza tra la produzione metabolica di  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ed  $\text{A-m}$  e l'assorbimento intestinale di basi preformate della dieta (2). La produzione di  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ed  $\text{HAm}$  viene desunta dalla loro escrezione urinaria. Quanto non viene neutralizzato dalle basi della dieta viene escreto come NAE. Se NAE non è sufficiente, parte di NAL verrebbe neutralizzato dai tamponi ossei e cellulari. Il bilancio corporeo di acidi sarà:  $(\text{Cl}^- + 1.8\text{Pi} - \text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Ca}^{2+} - 2\text{Mg}^{2+})$  assorbiti -  $(\text{Cl}^- + 1.8\text{Pi} - \text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Ca}^{2+} - 2\text{Mg}^{2+})$  urinari, cioè  $\text{Cl}_{\text{bil}}^- + 1.8\text{Pi}_{\text{bil}} - \text{Na}_{\text{bil}}^+ - \text{K}_{\text{bil}}^+ - 2\text{Ca}_{\text{bil}}^{2+} - 2\text{Mg}_{\text{bil}}^{2+}$  (2, 3). Il bilancio di  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ed  $\text{A-m}$  è invece per definizione zero. Se positivo, il bilancio degli altri anioni-cationi indica ritenzione di acidi, se negativo indica ritenzione di basi (1). Ulteriore precisazione è stata fatta da Oh (3) il quale ha verificato, da dati sperimentali, che l'assorbimento intestinale degli anioni e cationi inorganici è quantitativamente spiegato dalla loro escrezione urinaria, se considerato nel tempo. A questo punto, anche il bilancio degli acidi diventa pari a zero, almeno in situazioni ritenute in ritenzione cronica di acidi. Tale conclusione è stata confermata da Oh (4), con uno studio sulla "irrelevanza dell'azione tampone dell'osso sul controllo dell'acidosi metabolica". Il bilancio positivo di acidi, per diete a produzione di acidità superiore a 40 mEq/die, è stato calcolato dagli Autori Americani usando  $\text{NAE} = \text{TA} + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^-$  (5), con sottostima della vera escrezione netta di acidità. Ciò dipende dal fatto che i cationi organici, del tipo  $\text{R-NH}_3^+$ , non vengono misurati nelle urine e aggiunti all' $\text{NH}_4^+$  (5) creando un Gap Cationico ingiustificato. L'accumulo di acido, con queste diete, è smentito da considerazioni di fisiologia dell'accrescimento corporeo: un adolescente Americano a dieta media con produzione di 48 mEq/die di acido e perciò in ritenzione acida, cresce da 150 cm e 48 kg (BMI = 21) a 180 cm e 69 kg (BMI 21.3), il che implica l'accumulo di idrossi e cabossi apatite nell'osso, proteinati di  $\text{K}^+$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  nei tessuti molli,  $\text{NaHCO}_3$  nei VEC in espansione. L'incompatibilità con la ritenzione acida è evidente.

### BIBLIOGRAFIA

1. Kildeberg P, Winter RW. Balance of Net Acid: Concept, Measurement and Applications. *Adv Pediatr* 1978; 25: 349-81.
2. Remer T, Manz F. Potential Renal Acid Load of Foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 791-7.
3. OH MS. A new method for estimating G - I absorption of Alkali. *Kidney Int* 1989; 36: 915-7.
4. OH MS. The irrelevance of Bone - Buffering to Acid - Base Homeostasis in chronic Metabolic Acidosis. *Nephron* 1991; 59: 7-10.
5. Uribarri J, Douyon H, OH MS. A re-evaluation of the urinary parameters of acid production and excretion in patients with chronic renal acidosis. *Kidney Int* 1995; 47: 624-7.

## AUTOANTICORPI ANTI-AT1, IPERTENSIONE ACCELERATA, DANNO VASCOLARE E RENALE: UNA PATOLOGIA "AUTOIMMUNE"?



### Dr. Giuseppe Regolisti

Terapia Intensiva  
Dipartimento di Clinica Medica,  
Nefrologia e Scienze della Prevenzione  
Università degli Studi  
43100 Parma  
✉ e-mail: gregolisti@ao.pr.it

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) svolge un importante ruolo patogenetico nella patologia cardiovascolare e renale. Specificamente, l'angiotensina II (AngII) esercita attività vasocostrittiva, proliferativa, pro-ossidante e pro-infiammatoria mediate dall'interazione con il recettore AT1 (AT1R), appartenente alla superfamiglia dei recettori accoppiati con proteine G.

Nel 1999 sono stati identificati autoanticorpi circolanti agonisti diretti contro AT1R (AA-AT1R) nel siero di donne con gravidanza complicata da preeclampsia (PE), una condizione caratterizzata da ipertensione arteriosa spesso severa, disfunzione endoteliale e proteinuria. L'attività anticorpale agonista sul recettore è stata quantificata mediante saggio biologico, come aumento della frequenza di contrazione di cardiomiociti neonatali di ratto in coltura. Successivamente lo stesso gruppo ha dimostrato la capacità di AA-AT1R di indurre rilascio di  $Ca^{2+}$  in cellule muscolari lisce vascolari, stimolazione di NAPH-ossidasi con produzione di ROS ed attivazione di NFkB; inoltre, AA-AT1R sono in grado di ridurre *in vitro* l'invasività del trofoblasto fetale, un effetto esercitato anche da AngII attraverso l'induzione di inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno (PAI-1) (1). È stato poi dimostrato che AA-AT1R presenti nel siero di pazienti con PE sono in grado di indurre secrezione di interleuchina-6 e di PAI-1 in cellule mesangiali umane in coltura. Anche se questi effetti potrebbero suggerire un ruolo patogenetico di AA-AT1R nella PE, nel complesso le evidenze disponibili sembrano indicare che la presenza di AA-AT1R circolanti è piuttosto un *marker* precoce ma non specifico di futuro sviluppo di PE, essendo più direttamente connessa alla condizione di ipoperfusione placentare. In effetti, in uno studio prospettico (2), AA-AT1R sono stati identificati in 65% dei soggetti con segni di anormale perfusione utero-placentare all'esame Doppler alla 20a settimana di gestazione, ma in nessuno dei soggetti con normali reperti velocimetrici a livello delle arterie uterine. Tra le pazienti con anormale reperto Doppler, AA-AT1R erano presenti in 80% di quelle che avrebbero successivamente sviluppato PE, in 60% di quelle con ritardo di crescita fetale, ma anche in 62% di quelle con gravidanza a termine non complicata.

AA-AT1R circolanti sono stati identificati anche in pazienti affetti da ipertensione arteriosa maligna o resistente; in uno studio osservazionale (3), AA-AT1R sono stati riportati nel 14% dei pazienti con ipertensione maligna essenziale, nel 33% di quelli con ipertensione maligna secondaria e nel 18% di quelli con malattia renovascolare. È stata anche osservata una correlazione positiva tra la durata dell'ipertensione severa dopo la fase maligna e la persistenza della risposta autoanticorpale. In un altro studio (4), la presenza di AA-AT1R è stata evidenziata nel 42% di pazienti con ipertensione refrattaria al trattamento, ma solo nel 10.4% dei pazienti con ipertensione non refrattaria.

Emerge pertanto un'associazione tra presenza di AA-AT1R circolanti e severità del danno vascolare anche in patologie differenti dalla PE. A questo proposito, la presenza di AA-AT1R è stata documentata in un gruppo di pazienti con rigetto acuto di trapianto renale negativi per la presenza di anticorpi anti-HLA e decorso caratterizzato da ipertensione maligna, mentre i pazienti con rigetto di trapianto e positività di anticorpi anti-HLA sono risultati negativi per la presenza di AA-AT1R ed hanno avuto un decorso clinico non complicato da ipertensione maligna (5). Un sottogruppo di pazienti con AA-AT1R è stato trattato con plasmateresi, immunoglobuline per via endovenosa e losartan, osservandosi un significativo incremento della sopravvivenza del trapianto rispetto ai restanti pazienti AA-AT1R-positivi trattati con terapia anti-rigetto standard.

Il complesso dei dati attualmente disponibili suggerisce quindi che AA-AT1R potrebbero svolgere un ruolo patogenetico in patologie clinicamente eterogenee, tutte peraltro caratterizzate da danno infiammatorio vascolare e renale e da ipertensione severa/resistente.

### BIBLIOGRAFIA

1. Dechend R, Homuth V, Wallukat G, et al. Agonistic antibodies directed at the angiotensin II, AT1 receptor in preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13: 79-86.
2. Walther T, Wallukat G, Jank A, et al. Angiotensin II type 1 receptor agonistic antibodies reflect fundamental alterations in the uteroplacental vasculature. *Hypertension* 2005; 46: 1275-9.
3. Fu MLX, Herlitz H, Schulze W, et al. Autoantibodies against the angiotensin receptor (AT1) in patients with hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 945-53.
4. Liao YH, Wei YM, Wang M, et al. Autoantibodies against AT1-receptor and  $\alpha$ 1-adrenergic receptor in patients with hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25: 641-6.
5. Dragun D, Muller DN, Brasen JH, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005; 352: 558-69.

## UNA NUOVA TERAPIA PER L'AMILOIDOSI RENALE DI TIPO AA... E NON SOLO?



### Prof. Antonello Pani

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto  
Ospedale "S. Michele"  
A.O. "G. Brotzu"  
09100 Cagliari  
✉ e-mail: antonellopani@aob.it

L'amiloidosi secondaria (AA) può complicare il decorso di malattie infiammatorie o infettive croniche. Se non trattata, l'amiloidosi AA è una malattia devastante, con elevata mortalità prevalentemente dovuta all'interessamento renale e ad infezioni, scompenso cardiaco, perforazione intestinale o sanguinamento del tratto digestivo. La sopravvivenza attuariale dei pazienti a quattro anni è pari al 50% e a dieci anni

al 19%, mentre il tempo medio di sviluppo dell'insufficienza renale cronica terminale (ESRD) è di 18 mesi (1). Esistono tre approcci terapeutici all'amiloidosi AA: a) trattare la malattia di base inibendo così la produzione della *serum amyloid A protein* (SAA) per evitare formazione e deposizione di nuove fibrille; b) cercare di stabilizzare il precursore proteico nella sua struttura nativa; c) agire direttamente sui depositi di amiloide, destabilizzando le fibrille di amiloide così che non siano più in grado di mantenere la loro configurazione *beta-pleated sheet* (2). Purtroppo finora il trattamento dell'amiloidosi non ha dato i risultati sperati. Un recente articolo pubblicato su NEJM ha tuttavia aperto un nuovo orizzonte sul trattamento dell'amiloidosi. Dember et al. (3), hanno valutato l'azione dell'eprodinato in pazienti con amiloidosi AA e malattia renale. Eprodinato è una molecola appartenente ad una nuova classe di composti che agiscono sull'interazione tra le proteine amiloidogene e i glicosaminoglicani, inibendo così la polimerizzazione delle fibrille di amiloide e la loro deposizione tessutale. Lo studio multicentrico, randomizzato, prospettico in doppio cieco con gruppo placebo di controllo, ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'eprodinato in 183 pazienti affetti da amiloidosi AA con interessamento renale, reclutati in 27 centri. L'*endpoint* composito primario è stato la riduzione della funzione renale o la morte. Gli Autori hanno definito il peggioramento della malattia in una delle seguenti condizioni: raddoppio dei livelli sierici della creatinina, riduzione del 50% o più della *clearance* della creatinina, progressione verso l'insufficienza renale terminale, morte. A 24 mesi il peggioramento della malattia si è avuto nel 27% dei pazienti del gruppo trattato con eprodinato (24/89) rispetto al 40% del gruppo placebo (38/94),  $p=0.06$ ; l'*hazard ratio* per il peggioramento della malattia con il trattamento con eprodinato è stato pari a 0.58 (intervallo di confidenza 95%, tra 0.37 e 0.93;  $p=0.02$ ). L'entità media di riduzione della *clearance* della creatinina è stata di 10.9 e di 15.6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per anno rispettivamente nel gruppo eprodinato e nel gruppo placebo ( $p=0.02$ ). Il farmaco non ha avuto effetti significativi sulla progressione verso l'ESRD né sul rischio di morte. L'incidenza degli effetti collaterali è stata simile nei due gruppi. I 183 pazienti arruolati presentavano una amiloidosi avanzata: il 40% presentava sindrome nefrosica e più della metà dei pazienti arruolati aveva una *clearance* della creatinina inferiore a 60 mL/min. Il mancato effetto sulla progressione verso l'ESRD e sulla morte potrebbe dipendere dal grado avanzato di malattia e quindi dal trattamento tardivo. L'efficacia dell'eprodinato sugli *endpoints* primari è maggiore nei pazienti con sindrome nefrosica tuttavia il farmaco non ha effetto sulla proteinuria. Lo studio presenta delle limitazioni. Infatti, nonostante la randomizzazione i due gruppi non sono ben bilanciati. Il gruppo trattato con eprodinato presentava un maggior numero d'infezioni croniche e una tendenza a livelli più bassi di PCR. Infine il gruppo placebo presentava all'inizio dello studio valori di creatininemia e di pressione arteriosa diastolica significativamente più elevati rispetto al gruppo trattato. Nel gruppo placebo, inoltre, si è avuto un numero doppio di pazienti che hanno sospeso la terapia e/o sono stati persi al follow-up (8 vs 4). Nonostante queste limitazioni, il lavoro dell'*Eprodinate for AA Amyloidosis trial* (FAAT) group è il primo lavoro che dimostra l'efficacia clinica di un farmaco che interferisce con la stabilità delle fibrille di amiloide. È un lavoro di notevole importanza tanto che Rajkumar e Gertz, nel loro editoriale sullo stesso numero di NEJM lo definiscono la pietra miliare di una nuova e ulteriore terapia efficace per l'amiloidosi AA, auspicandone l'uso anche in corso di amiloidosi AL, di Febbre Mediterranea Familiare e in corso di Malattia di Alzheimer (4).

### BIBLIOGRAFIA

1. Joss N, Mc Laughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM* 2000; 93 (8): 535-42.
2. Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 661-90.
3. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BPC, et al. Eprodinate for treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2349-60.
4. Rajkumar SV, Gertz MA. Advances in the treatment of amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2413-5.