

ATEROSCLEROSI E INFIAMMAZIONE CRONICA. NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA.

Vincenzo Panichi, Sabrina Paoletti.

Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Nefrologia, Università di Pisa.

Riassunto.

I fattori di rischio tradizionali sono inadeguati a giustificare l'elevata prevalenza di malattia cardiovascolare nei pazienti uremici; negli ultimi anni è apparso evidente come l'infiammazione cronica possa svolgere un ruolo chiave nelle diverse fasi del processo aterogenetico.

L'associazione tra infiammazione, aterosclerosi, e mortalità cardiovascolare è particolarmente forte nei pazienti uremici dove il 30 % dei pazienti in terapia conservativa ed oltre il 50 % dei pazienti in dialisi presentano elevati livelli di PCR. Tale risposta patologica si basa su un disequilibrio tra fattori pro (TNF- α e IL6) ed anti-infiammatori (IL10) in individui geneticamente predisposti. Oltre alla genetica ed alla sindrome uremica, alcuni aspetti della procedura dialitica quali la scarsa biocompatibilità delle membrane dialitiche e la retrodiffusione di dialisato non ultrapuro giocano un ruolo importante nell'induzione della microinfiammazione.

Allo stato attuale il trattamento continuativo con statine e aspirina e l'uso di tecniche dialitiche ad elevata biocompatibilità con liquido ultrapuro possono essere considerati le strategie terapeutiche più utili. L'utilizzo di molecole ad azione anti-citochinica, quali la Talidomide in grado di inibire la sintesi dell'RNA del TNF- α , potrebbe costituire un ulteriore tentativo terapeutico nei pazienti "infiammati" con malnutrizione proteica grave. **Key-words.** Infiammazione cronica; uremia, rischio cardio-vascolare, citochine.

Summary

Traditional risk factors seem inadequate to explain the remarkable prevalence of cardiovascular disease observed in the uremic population; the presence of **several non-traditional** factors - including chronic inflammation - related to the extent of uremia seems to be the more significant feature of cardiovascular disease in this patient population. Several observations during the last decade have demonstrated that CRP is elevated in a significant proportion (nearly 50%) of dialysis patients without any apparent reason. The uremic syndrome is an important cause of this chronic inflammatory state, moreover factors associated with the dialysis procedure- as membrane biocompatibility or backfiltration of contaminated dialysate - might also contribute. Statins and aspirin as well as an appropriate dialytic technique can be considered the best therapeutic options for the uremic inflamed patient. For the future antagonist of cytokines such as thalidomide - able to reduce TNF- α mRNA levels - may decrease the incidence of cardiovascular disease and improve nutritional status **Key words.** Chronic inflammation; uremia, cardiovascular disease; cytokines.

Introduzione

La malattia cardiovascolare è la principale causa di morte nella popolazione generale; tuttavia il rischio di mortalità cardiovascolare nei pazienti in dialisi è circa 30 volte superiore rispetto alla popolazione generale, tale rischio rimane da 10 a 20 volte maggiore anche dopo la correzione per età, sesso, razza e presenza di diabete mellito (1). Le cause di malattia cardiovascolare nella popolazione generale sono multifattoriali e i fattori di rischio tradizionali quali la dislipidemia, l'ipertrofia ventricolare sinistra, il diabete, l'ipertensione ed il fumo sono ormai accettati. Nelle ultime decadi il riconoscimento di questi fattori di rischio ha determinato il progressivo declino del tasso di mortalità per eventi cardiovascolari nella popolazione generale (2). I fattori di rischio tradizionali, da soli, non sono adeguati a giustificare l'elevata prevalenza di malattia cardiovascolare nella popolazione uremica (Tab. I); appare evidente che negli uremici, la presenza di numerosi altri fattori non tradizionali sembra avere un ruolo eziopatogenetico e prognostico più significativo. Tra questi fattori sono inclusi: l'anemia, l'alterazione del metabolismo calcio-fosforo, l'accumulo di AGEs, l'ADMA, l'iperomocisteinemia, lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica.

Infiammazione cronica quale rischio cardiovascolare nella popolazione generale

Negli ultimi anni, si è riscontrato un crescente interesse per l'importanza del ruolo dell'infiammazione cronica nel processo aterogenetico. (3) L'aterosclerosi, considerata in passato una malattia da accumulo lipidico, è ora ritenuta una malattia infiammatoria. Livelli elevati di alcuni dei markers dell'infiammazione, predicono l'outcome dei pazienti con sindrome coronaria acuta indipendentemente dal danno miocardio. La proteina C reattiva (PCR) si aggiunge ai più comuni fattori di rischio quale indice prognostico negativo per eventi cardiovascolari aterosclerotici, anche in soggetti apparente sani come dimostrato da Ridker (4). E' ormai comunemente accettato che il rischio cardiovascolare aumenta per valori sierici di PCR superiori a 5 mg/L, ma alcuni autori hanno evidenziato che soggetti con livelli di PCR maggiori di 3,6 mg/L presentano un rischio per eventi cardiovascolari due volte superiore al resto della popolazione generale.

Infiammazione cronica e malnutrizione: importanti fattori di rischio nei pazienti uremici.

La PCR è un forte predittore di mortalità nei pazienti in terapia sostitutiva emodialitica e peritoneale. Zimmerman (5) ha recentemente riportato che l'infiammazione cronica aumenta il rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità, mentre Ikizler (6) in uno studio prospettico ha messo in evidenza la correlazione tra il tasso di ospedalizzazione e i valori di PCR. Yeun (7) ha riscontrato che l'80% dei pazienti con PCR superiore a 11,5 mg/L presentavano una sopravvivenza inferiore ai 28 mesi dall'inizio della dialisi mentre nel 1998 Qureshi e coll. (8) hanno dimostrato che insieme all'età, al sesso e allo stato nutrizionale, la PCR è un fattore predittivo indipendente di mortalità a 36 mesi dall'inizio della terapia emodialitica. Sebbene, sia ormai noto

da tempo che la malnutrizione proteico-calorica e l'ipoalbuminemia sono importanti predittori di mortalità ed morbilità nei pazienti uremici, studi più recenti hanno dimostrato nei pazienti in dialisi una forte associazione tra malattia cardiovascolare e ipoalbuminemia. Non è ancora chiaro il ruolo dell'albuminemia nella patogenesi delle malattie cardiovascolari; Kaysen ha riscontrato una stretta correlazione tra l'entità della risposta infiammatoria della fase acuta e l'ipoalbuminemia nei pazienti in dialisi (9). Stenvinkel (10) ha messo in evidenza nei pazienti uremici l'elevata prevalenza e coesistenza di malnutrizione proteico-calorica (44%), infiammazione (32%) e placche aterosclerotiche carotidee (72%), suggerendo così un sinergismo tra queste alterazioni e il rapido sviluppo dell'aterosclerosi. (Sindrome MIA) La stretta correlazione tra l'infiammazione cronica e l'albuminemia, in questi pazienti, è mediata dalle citochine indotte dalla risposta della fase acuta .

Prevalenza dell'infiammazione cronica nella popolazione uremica

Sethi (11), in uno studio pubblicato nel 1988, ha fornito la prima evidenza che un terzo dei pazienti in dialisi presenta livelli elevati di PCR; altri studi nell'ultimo decennio hanno convenuto che in circa il 50% dei casi tale incremento si verifica in assenza di cause apparenti.

Kaysen e coll (9) hanno dimostrato che i livelli di PCR, quando misurati periodicamente nello stesso gruppo di pazienti, presentano un'ampia variabilità individuale, suggerendo quindi che una singola misura della PCR in una popolazione uremica può sottostimare la percentuale dei pazienti infiammati. I livelli di PCR non sono elevati solo nella popolazione emodialitica ma anche nei pazienti in dialisi peritoneale ed in terapia conservativa. Nella nostra casistica personale il 25% di 102 pazienti con insufficienza renale cronica in fase predialitica presenta valori sierici di PCR superiori a 5 mg/L (12). Questi dati sono in accordo con quelli riportati da Stenvinkel nei quali il 31% di 97 pazienti con insufficienza renale di grado avanzato presentavano valori di PCR superiori a 10 mg/L. Questo suggerisce che la ridotta clearance renale della PCR e/o delle citochine potrebbero giocare un ruolo nell'incremento dei loro valori sierici e quindi nel mantenimento dello stato infiammatorio cronico in questi pazienti.

Cause di infiammazione cronica nell'uremia

Circa il 30% dei pazienti in pre-dialisi e il 50% dei pazienti in emodialisi presentano una risposta infiammatoria attivata come dimostrato dai livelli elevati di PCR. Questo suggerisce che le alterazioni proprie della sindrome uremica e i fattori associati alla dialisi potrebbero essere un'importante causa dello stato infiammatorio cronico. Haubitiz ha evidenziato che i campioni sierici di 8 pazienti prelevati a 6, 12 e 18 settimane dall'inizio della terapia emodialitica presentavano un progressivo incremento dei livelli di PCR (13).

Nei pazienti uremici, ed in particolare in quelli sottoposti a terapia dialitica, esiste un'ampia varietà di fattori capaci di stimolare il sistema monocitario-macrofagico ed indurre il rilascio di citochine.

Infezioni dell'accesso vascolare, episodi di peritonite nei pazienti in dialisi peritoneale, una persistente infezione asintomatica (*Clamidia pneumoniae*, *H. Pylori*, infezioni gengivali o dentarie) possono giocare di volta in volta un ruolo eziopatogenetico importante nei singoli soggetti (14).

Il contatto delle cellule mononucleate con la membrana dialitica o l'esposizione del sangue ai lipopolisaccaridi presenti nel dialisato possono essere responsabili dell'incremento dei livelli sierici di citochine. Shindler (15) ha recentemente dimostrato che l'utilizzazione di un dialisato ultrapuro può ridurre, ma non normalizzare, i livelli sierici di PCR. Infine in un studio longitudinale (16) che ha coinvolto oltre 300 pazienti in terapia dialitica con tecnica mista convettivo-diffusiva, abbiamo dimostrato che i livelli di PCR e IL-6 sono significativamente più alti in quelli con un minore volume di liquido scambiato. Questi dati suggeriscono che l'incremento dei valori di PCR nei pazienti in dialisi clinicamente stabili può essere dovuto alla stimolazione del sistema monocitario-macrofagico secondario alla retrodiffusione di dialisato non ultrapuro.

Interleuchina 6.

Nei pazienti uremici la ridotta clearance renale delle citochine, lo stress ossidativo, l'ipertensione, la maggiore suscettibilità alle infezioni, l'accumulo di AGEs e la sindrome uremica per sé sono fattori predisponenti la sindrome infiammatoria cronica; la dialisi con il suo pur modesto grado di contaminazione batterica e di bio-incompatibilità funge da attivatore andando a stimolare in individui geneticamente predisposti i geni della risposta infiammatoria. Da questo processo ne deriva un aumento della concentrazione plasmatica di citochine, ed in particolare di IL6 che esercita numerose funzioni biologiche dannose quali ipercatabolismo proteico, ipercoagulabilità, anoressia, rimodellamento osseo ed in particolare eterogenesi accelerata. (Fig 1)

Nonostante la nozione di questo ruolo fondamentale svolto dall'IL6 nel processo infiammatorio pochi studi ne hanno valutato il ruolo come fattore predittivo nei pazienti dializzati. Dopo la prima osservazione di Bologna (17) che riportava come il 60% dei pazienti con IL6 nel terzile superiore morivano entro 26 mesi; solo molto più recentemente Pecoits Filho (18) ne ha dimostrato in 173 dializzati seguiti per 3.1 anni l'alto valore predittivo di mortalità sia in emodialisi che in peritoneale. Infine un nostro studio recente (19) ha mostrato come IL6 possa offrire maggiori informazioni prognostiche rispetto alla PCR in un gruppo di circa 200 pazienti dializzati seguiti per oltre 4 anni.

Interleuchina 10.

L'interleuchina 10 (IL10) è il più importante down-regolatore della risposta infiammatoria e come per altre citochine la sua sintesi è geneticamente regolata. Il polimorfismo genetico del gene regolatore la sintesi di IL10 individua quindi soggetti bassi od alti produttori di IL10. L'attivazione del processo infiammatorio è quindi maggiore nei soggetti bassi produttori di IL10. Girndt e coll.(20) hanno recentemente dimostrato che la mortalità cardiovascolare di un gruppo di pazienti uremici in dialisi era significativamente influenzata dal genotipo per IL10. Rispetto alla sola

misurazione della PCR e/o dell'IL6 appare quindi piu' appropriato valutare l'asse proteina C-reattiva/ IL10 nel definire i pazienti uremici maggiormente a rischio di eventi cardiovascolari.

Opzioni Terapeutiche

In primo luogo, è essenziale nei pazienti in dialisi con evidenze biochimiche di infiammazione, escludere possibili processi infettivi quale cause di attivazione della risposta della fase acuta.

Sebbene, sia stato dimostrato che l'uso continuativo dell'aspirina nella popolazione generale con elevati livelli di PCR sia in grado ridurre gli eventi cardiovascolari, al momento non esiste nessun dato conclusivo per quanto riguarda la popolazione uremica. Gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) sono particolarmente efficaci nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari; recentemente questa azione è stata anche messa in relazione ad una azione anti-infiammatoria come documentato dalla capacità di ridurre significativamente i livelli sierici di PCR. Pertanto, allo stato attuale, l'utilizzazione delle statine e della aspirina può essere considerato l' approccio farmacologico per i pazienti uremici infiammati. Per il futuro, è interessante l'uso di farmaci soppressori della risposta infiammatoria quali: gli antagonisti del TNF- α o IL-1 (capaci di ridurre la trascrizione dell'RNA-m per il TNF- α ; tra queste molecole la Talidomide, tristemente nota per gli effetti teratogeni fetali, è stata recentemente utilizzata in numerosi trials clinici (21) quale farmaco anti-TNF- α . E' infatti in grado di indurre una accelerata degradazione del TNF- α attraverso il legame ad una alfa1-glicoproteina; inoltre inibisce la sintesi dell'IL6 bloccando la NF-kB monocitaria. E' stata con successo impiegata nella terapia del lupus, nella sarcoidosi, nell'artrite reumatoide ed in altre patologie auto-immuni con modesti effetti collaterali.

Relativamente alla tecnica dialitica l'uso di membrane ad elevata biocompatibilità e l'assenza di back-diffusion può minimizzare l'attivazione monocitaria e migliorare l'out-come dei pazienti in terapia emodialitica. Nuove tecniche dialitiche quali l'HFR, metodica convettivo-diffusiva a doppia camera che permette di rigenerare l'ultrafiltrato, potrebbero operare un simultaneo miglioramento dello stato infiammatorio e nutrizionale rispetto alle metodiche HDF standard. (Tab II)

Bibliografia

1. Parfey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1606-1615.
2. Braunwald E. Shattuck lecture – Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: Triumphs, concerns and opportunities. N Engl J Med 1997; 337: 1360-1369.
3. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
4. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336(14): 973-979.
5. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 1999; 55: 648-658.

6. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J et al. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945-1951.
7. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469-476.
8. Quereshi AR, Alvestrand A, Danielsson A et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998;53:773-782.
9. Kaysen GA, Dublin JA, Muller HG et al. The acute phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 346-352.
10. Stenvinkel P, Heinburger O, Paultre F et al. Strong associations between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911.
11. Sethi D, Muller BR, Brown EA et al. C-reactive protein in haemodialysis patients with dialysis arthropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 269-271.
12. Panichi V, Migliori M, De Pietro S et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002; 91: 594-600.
13. Haubitz M, Brunkhorst R, Wrengen E et al. Chronic induction of C-reactive protein by hemodialysis, but not by peritoneal dialysis. *Perit Dial* 1996; 16:158-162.
14. Stenvinkel P, Heimburger O, Jogestrand o et al. Does persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* increase the risk of atherosclerosis in chronic renal failure? *Kidney Int* 1999; 55(6): 2531-2532.
15. Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* 2000; 53: 452-459.
16. Panichi V, Migliori M, De Pietro S et al. Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: a cross sectional, longitudinal clinical survey. *Blood purify* 2000; 18: 30-36.
17. Bologa RM, Levine DM, Parker TS et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(1): 107-114.
18. Pecoits Filho R, Barany P, Lindholm B et al. Interleukin 6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1684-88
19. Panichi V, Maggiore U, Taccola D et al. Interleukin 6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than CRP in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1154-60.
20. Girndt M, Kaul H, Sester U et al. Anti-inflammatory IL10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int* 2002; 62: 949-55.
21. von Moos R, Stolz R, Cerny T et al Thalidomide: from tragedy to promise. *Swiss Med Wkly* 2003; 8: 77-87.

Ruolo dell'interleuchina-6 nell'insufficienza renale cronica

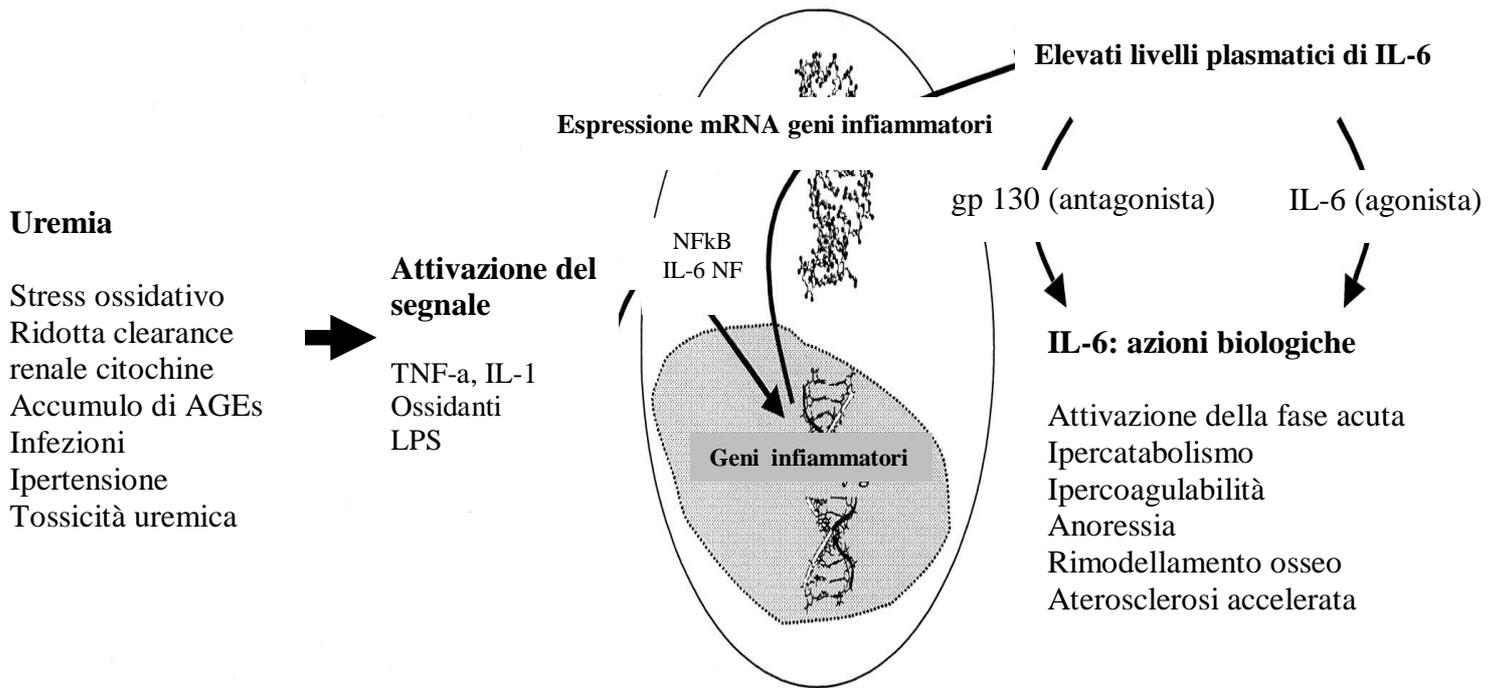


Fig. 1. Ruolo dell'IL6 nell'insufficienza renale: fattori predisponenti, attivazione del segnale, geni pro-infiammatori e azioni biologiche.

Tabella I

**FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI
IN PAZIENTI NEFROPATICI**

Tradizionali	Non Tradizionali
Età	Iperidratazione
Razza	Anemia
Storia familiare	Anomalie Ca-PO ₄ , PTH
Omocisteina	ADMA
Fumo	Stress ossidativo
Obesità	AGEs
Iperensione	
Dislipidemia	INFIAMMAZIONE CRONICA

Tabella II

**TRATTAMENTI ANTI INFIAMMATORI DA
CONSIDERARE NEI PAZIENTI UREMICI CON SINDROME MIA**

OGGI	DOMANI
Trattare comorbidità	Terapia anti-citochine
Scompenso cardiaco	Anticorpi anti-TNF- α
ACE inibitore	Antagonisti recettoriali IL-1
Cardiopatìa ischemica	Antagonisti recettoriali IL-6
Acido acetil salicilico	Talidomide
Infezioni persistenti	Immunutrizione
Terapia antibiotica	Vitamina E
Strategia dialitica ottimale	Nuove tecniche dialitiche
Membrane biocompatibili	HFR
Dialisato ultrapuro	
Nutrizione adeguata	
Statine	