

Effetto su "outcome" clinico degli stimoli infiammatori in dialisi

Ezio Movilli - Divisione e Cattedra di Nefrologia
Spedali Civili ed Università di Brescia

Introduzione:

I processi infiammatori sono comuni nei soggetti affetti da insufficienza renale cronica e nei pazienti in trattamento dialitico. Ciò è dovuto alla presenza di molteplici fattori, che includono: una aumentata incidenza di infezioni (principalmente nei pazienti in dialisi), l'uremia stessa, elevati livelli di citochine pro infiammatorie, la presenza di arteriosclerosi diffusa. Sebbene non vi sia un accordo generale sulle modalità di definizione di infiammazione in questi ambiti, un quadro di infiammazione cronica associato all'IRC è stato riportato nel 30-60% dei pazienti in dialisi in Europa e Nord America (1-6)

Patogenesi dell'infiammazione:

La sintesi delle proteine della fase acuta è il principale fenomeno patofisiologico che accompagna l'infiammazione sia nei pazienti con IRC che senza insufficienza renale. Con questa reazione, i normali meccanismi omeostatici sono sostituiti da nuovi set-points che dovrebbero contribuire alla difesa o a aumentare le capacità di adattamento dell'organismo. Nonostante la terminologia impiegata, la risposta della fase acuta si verifica sia in situazioni acute che croniche. Essa si verifica in associazione con una ampia varietà di condizioni incluse, le infezioni, i traumi, l'infarto cardiaco, le artropatie infiammatorie, e le neoplasie. Le proteine della fase acuta sono definite come proteine le cui concentrazioni plasmatiche aumentano (proteine della fase acuta positive) o diminuiscono (proteine della fase acuta negative) di almeno il 25% durante gli stati infiammatori.

Markers generali di infiammazione:

Non vi è alcun consenso per quanto riguarda l'approccio per stabilire l'entità della severità dell'infiammazione nei soggetti con IRC. Diverse misure dell'infiammazione generale sono comunemente utilizzate sia nei pazienti con IRC che nei pazienti in dialisi (7-14). Queste includono le seguenti proteine:

- a. I livelli sierici di reagenti positivi della fase acuta, come la Proteina C-reattiva (CRP) o la ferritina sono comunemente elevati durante un episodio acuto di infiammazione. Un crescente numero di osservazioni associa elevati livelli sierici di CRP ad un aumentato rischio cardiovascolare indipendentemente da altri fattori di rischio coronario.
- b. I livelli sierici dei reagenti negativi della fase acuta, come la albumina o la transferrina, diminuiscono durante l'infiammazione (8-9). Molti reagenti negativi della fase acuta sono anche tradizionalmente utilizzati come markers nutrizionali, dal momento che i loro livelli sierici si correlano con l'entità dell'apporto nutrizionale.

Dal momento che episodi di infezione, siano essi occulti o evidenti, possono verificarsi cronicamente o recidivare, le variazioni dei livelli sierici dei reagenti della fase acuta in questi casi vengono riportati come aumenti cronici. Pertanto queste risposte infiammatorie croniche sono associate con una elevazione delle proteine della fase acuta incluse la CRP, la VES, la serum amiloid A, alcune citochine pro infiammatorie ed interleuchine. Tra le citochine pro infiammatorie, l'Interleuchina 6 (IL6) ha un ruolo centrale nella fisiopatologia dell'infiammazione nei pazienti dializzati (12).

Infiammazione e IRC:

Un incremento della risposta infiammatoria nei pazienti con ridotta funzione renale può verificarsi tramite i seguenti meccanismi.

1. Diminuita clearance delle citochine pro-infiammatorie.

Come esempio di tale meccanismo, è stato osservato che l'emivita sierica delle citochine pro-infiammatorie, del tumor necrosis factor alfa (TNFalfa), e Interleuchina 1, sono maggiori negli animali con ridotta funzione renale rispetto ai controlli.(15-16).

Inoltre, negli esseri umani, la riduzione della funzione renale è inversamente correlata ai livelli di altre molecole infiammatorie come la CRP, e IL6 (17).

2. Sovraccarico di volume ed endotossiemia.

La congestione vascolare da sovraccarico di liquidi nei pazienti con IRC può determinare una alterata permeabilità del tratto gastrointestinale con possibile accumulo di endotossine, come i lipopolisaccaridi, e batteri. Questi a loro volta stimolano i monociti ed aumentano il release di citochine pro-infiammatorie (18).

3. Stress ossidativo e carbonilico.

Lo stress ossidativo, che si verifica quando vi è una eccessiva produzione di radicali liberi o bassi livelli di anti ossidanti, è una condizione che riveste importanza nello sviluppo della disfunzione endoteliale, dell'infiammazione e della aterogenesi (19). In dialisi, anche molecole diverse dalle citochine possono accumularsi e provocare una risposta infiammatoria. Un esempio è dato dagli advanced glycosylated end-products (AGEs) che derivano dallo stress carbonilico e che possono stimolare l'infiammazione nei pazienti in dialisi (20).

Diminuzione degli anti-ossidanti.

La assunzione orale, e i livelli plasmatici di alcuni anti-ossidanti, sono ridotti nell'IRC e nei pazienti in dialisi. Una aumentata risposta infiammatoria si associa con livelli ridotti di alcuni anti-ossidanti come la Vitamina C (21).

4. Presenza di comorbidità.

La frequente presenza di malattie concomitanti nei pazienti in dialisi aumenta l'ipercatabolismo e sviluppa infiammazione. In particolare la presenza di cardiopatia, diabete ed aumentata suscettibilità alle infezioni sono particolarmente frequenti (22).

Oltre alle cause sopra descritte che stanno alla base di un processo infiammatorio acuto o cronico nei pazienti con IRC, altre condizioni possono aggravare i processi infiammatori nei pazienti sottoposti a dialisi:

1. l'esposizione ai materiali dialitici, in particolare le linee e le membrane dialitiche (in particolare le membrane in cuprophane) (23)
2. Scarsa qualità dell'acqua per la preparazione del dialisato con conseguente back-filtration o back-diffusione di contaminanti e possibile esposizione ad endotossine (24)
3. Presenza di materiali estranei, come per esempio protesi vascolari in PTFE o cateteri vascolari a permanenza che possono ospitare infezioni croniche recidivanti (25).

Infiammazione e malnutrizione.

La malnutrizione calorico-proteica (MCP), che è presente in una larga proporzione di pazienti con IRC terminale, è un forte fattore di rischio per morbilità e mortalità nei pazienti in emodialisi o dialisi peritoneale (26). L'impatto della MCP sull'outcome in dialisi può essere causa di effetti paradossali sulla valutazione dei fattori di rischio o epidemiologici in questi pazienti (27). Per esempio, nei pazienti emodializzati un basso (e non un alto) body mass index, o un basso (e non alto) livello di colesterolo si associano con una elevata mortalità (28). Diversi ricercatori suggeriscono che la MCP possa essere la conseguenza dell'infiammazione cronica nei pazienti in dialisi. Tuttavia, sebbene le citochine pro infiammatorie possano rappresentare un elemento comune tra malnutrizione e infiammazione, altri fattori, come lo stress ossidativo e carbonilico, le tossine uremiche, ed altro, possono parimenti giocare un ruolo importante. Per questo motivo, attualmente, il legame tra infiammazione e MCP ed i rispettivi ruoli indipendenti sulla morbilità e mortalità nei pazienti in dialisi rimangono ancora non chiariti.

I dati a favore di una relazione tra infiammazione e malnutrizione sono:

1. L'infiammazione è associata ad un aumento dei livelli plasmatici, e verosimilmente tissutali, di citochine con effetto catabolico. Elevate concentrazioni di citochine catabolizzanti e sostanze infiammatorie si osservano comunemente nei pazienti uremici e nei dializzati. Una di queste citochine, il TNF-alfa, induce processi catabolici di

aumentata degradazione e soppressione della sintesi proteica, ed induce anoressia (29).

2. Alcuni pazienti in dialisi con infiammazione cronica sviluppano calo del peso corporeo e un bilancio proteico negativo nonostante un adeguato introito dietetico. Tali pazienti sembrano perdere più peso durante la dialisi se paragonati ad altri pazienti non infiammati (30).
3. La sintesi dell'albumina è soppressa quando i livelli di CRP sono elevati. Nei pazienti uremici l'albumina sierica si riduce e le citochine pro-infiammatorie aumentano con il progredire del deterioramento della funzione renale. Nei pazienti uremici ben dializzati l'attivazione delle proteine della fase acuta si correla con la riduzione dei livelli di albumina sierica per ridotta sintesi. (31).
4. L'infiammazione può condurre ad ipocolesterolemia (un forte fattore di rischio di mortalità, ed un marker di cattivo status nutrizionale) (28).

L'infiammazione cronica può quindi essere un importante fattore che si lega causalmente alla MCP ed aumenta la morbilità e mortalità dei pazienti in dialisi. Per questo motivo sono stati proposti i termini di "malnutrition-inflammation –complex syndrome" (MICS) o, alternativamente, "malnutrition-inflammation-atherosclerosis" (MIA) per stressare l'importanza della presenza di aterosclerosi e dell'infiammazione come fondamentali aspetti della sindrome (32).

I dati contro una relazione tra infiammazione e nutrizione sono:

1. I livelli di albumina sierica e altri indicatori dello status nutrizionale si correlano, ovviamente, con l'entità della assunzione proteica e sono indipendenti dallo stato infiammatorio. L'albumina sierica diminuisce solo marginalmente nei soggetti normali a seguito di una riduzione dell'apporto nutrizionale, come pure, nei pazienti dializzati, vi è una relazione diretta tra l'apporto proteico e i livelli di albumina
2. Nei pazienti in dialisi, la correlazione tra livelli di albumina e le concentrazioni di CRP sono estremamente deboli, con coefficienti di correlazione inferiori a 0.50.
3. A differenza dei livelli di CRP, i livelli di albumina sierica non mostrano sostanziali variazioni nel breve termine (11).
4. In alcune malattie sia acute che croniche, la somministrazione di un adeguato apporto nutrizionale in presenza di indici infiammatori attivati, migliora l'ipoalbuminemia e l'outcome clinico (33).

Queste considerazioni, sebbene non conclusive, indicano che altri fattori oltre l'infiammazione possono influenzare significativamente la sintesi dell'albumina e lo stato nutrizionale dei pazienti dializzati.

Malnutrizione e infiammazione

Alcune evidenze sembrano mostrare come sia possibile che la malnutrizione possa indurre uno stato infiammatorio.

1. I pazienti emodializzati malnutriti, possono mostrare una deficienza di sostanze anti-ossidanti, come per esempio la Vitamina C o i Carotenoidi (34) con conseguente aumentato stress ossidativo e infiammazione.
2. La MCP può ridurre le difese immunitarie dell'organismo e predisporre ad infezioni acute e croniche. Inoltre alcuni elementi, come per esempio l'arginina e la glutamina, possono aumentare la risposta immune. Inoltre dati preliminari suggeriscono che la levocarnitina possa proteggere dagli effetti delle endotossine e sopprimere la sintesi di TNFalfa da parte dei monociti (35).
3. L'ipocolesterolemia, come espressione di severa malnutrizione nei pazienti in dialisi, può ridurre la capacità di rimuovere le endotossine circolanti. Sulla base di questa

osservazione è stato proposto un limite ottimale di concentrazione delle lipoproteine al di sotto del quale la riduzione dei lipidi può essere dannosa (36).

Inflammation e aterosclerosi.

Livelli aumentati dei markers infiammatori e la presenza di MCP sono indici prognostici assai negativi sia nei pazienti con IRC che nei pazienti emodializzati. Tuttavia, nonostante ciò, né l'infezione, che generalmente porta ad una evidente risposta infiammatoria acuta, né la malnutrizione, rappresentano le più comuni cause di morte. Piuttosto, la maggior parte dei pazienti in dialisi muore per cause cardiovascolari in associazione ad un quadro di grave aterosclerosi generalizzata. Così, il legame tra lo stato infiammatorio cronico e la sopravvivenza dei pazienti dovrebbe essere più fortemente osservato tra infiammazione e aterosclerosi piuttosto che tra infiammazione e MCP. Forse la migliore evidenza a supporto dell'importanza della infiammazione nella patogenesi dell'aterosclerosi deriva dall'osservazione che nei pazienti senza IRC i markers di aumentata o diminuita infiammazione sistemica sono direttamente associati con un aumentato rischio di aterosclerosi. Sebbene l'evidenza sia meno chiara, anche nei pazienti con IRC e nei pazienti in dialisi con malattia cardiaca e coronaria ed aumentato rischio di mortalità cardiovascolare, spesso si osservano elevati livelli di reagenti della fase acuta (3). Aumentati livelli di CRP nei pazienti in trattamento dialitico sono un forte predittore di mortalità cardiovascolare così come i bassi livelli di albumina sierica (37). Aumentati livelli sierici di IL6 si associano con una elevata mortalità dialitica (38), e la progressione dell'aterosclerosi carotidea, nei pazienti dializzati si correla ad elevati livelli di IL6 (39).

Inflammation e anemia.

L'infiammazione è stata associata anche a maggiori livelli di anemia, ridotta risposta all'EPO, segni di sovraccarico di ferro e ridotti indici di qualità della vita (40,41). I pazienti emodializzati con segni di infiammazione mostrano frequentemente livelli di ferritinemia elevati (la ferritina è contemporaneamente un reagente positivo della fase acuta ed un indicatore di aumentate scorte marziali). Elevati livelli di ferritina sierica si correlano con la frequenza di ospedalizzazione ed aumentato rischio di morte nei pazienti in dialisi. Inoltre la presenza di infiammazione aumenta significativamente il fabbisogno di EPO nei pazienti in dialisi per effetto di un aumento della resistenza all'azione dell'EPO.

Approcci terapeutici.

Chiaramente l'infiammazione derivante da specifiche ed identificabili fonti deve essere vigorosamente trattata con le opportune terapie. Particolare attenzione deve essere rivolta alla modalità di esecuzione del trattamento dialitico, con particolare attenzione all'utilizzo di materiali "biocompatibili" e alla purezza dell'acqua. La sorveglianza di fonti di infezione occulta, come la presenza di protesi vascolari o cateteri a permanenza, deve sempre essere vigile. Tuttavia, molto spesso non vi sono evidenti fonti di infiammazione ed in questo caso, le indicazioni all'uso di misure non specifiche per ridurre l'infiammazione cronica sono meno chiare. Nonostante l'evidenza clinica ed epidemiologica leghi chiaramente l'infiammazione con l'outcome nei pazienti, non vi sono al momento trials clinici randomizzati che mostrino inequivocabilmente che gli outcomes vengano influenzati da specifiche terapie che riducano l'infiammazione. Se utilizzate, le terapie possono essere indirizzate: o direttamente contro l'infiammazione, o per migliorare lo stress ossidativo, o ridurre la disfunzione endoteliale. I farmaci da considerare sono: **le statine**, che sono in grado di ridurre i livelli di CRP indipendentemente dal loro effetto sui lipidi. La riduzione nei livelli di infiammazione indotta dalle statine è stata associata ad una riduzione della mortalità nei pazienti senza insufficienza renale e ad una possibile riduzione della mortalità nei pazienti uremici (42). **La vitamina E** può avere effetti anti infiammatori ed anti ossidanti, ed è stata associata ad un diminuito rischio di mortalità cardiovascolare nei pazienti in dialisi. Al momento tuttavia, non vi è consenso circa l'uso di questi farmaci, da soli o in combinazione, allo scopo di ridurre l'infiammazione cronica.

Bibliografia:

1. 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.
2. Owen, WF, Lowrie, EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54:627.
3. Zimmermann, J, Herrlinger, S, Pruy, A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:648.
4. Zoccali, C, Benedetto, FA, Mallamaci, F, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 2000; 18:1207.
5. Iseki, K, Tozawa, M, Yoshi, S, Fukiyama, K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1956.
6. Noh, H, Lee, SW, Kang, SW, et al. Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18:387.
7. Kimmel, PL, Phillips, TM, Simmens, SJ, et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54:236.
8. Streetz, KL, Wustefeld, T, Klein, C, et al. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; 47:661.
9. Suffredini, AF, Fantuzzi, G, Badolato, R, et al. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 1999; 19:203.
10. Kalantar-Zadeh, K, Kleiner, M, Dunne, E, et al. Total iron-binding capacity-estimated transferrin correlates with the nutritional subjective global assessment in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:263.
11. Kaysen, GA, Dubin, JA, Muller, HG, et al. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. *Kidney Int* 2000; 58:346.
12. Stenvinkel, P, Barany, P, Heimbürger, O, et al. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6?. *Kidney Int* 2002; 61 Suppl 80:103.
13. Ketteler, M, Bongartz, P, Westenfeld, R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361:827.
14. Panichi, V, Maggiore, U, Taccola, D, et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1154.
15. Bemelmans, MH, Gouma, DJ, Buurman, WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol* 1993; 150:2007.
16. Poole, S, Bird, TA, Selkirk, S, et al. Fate of injected interleukin 1 in rats: sequestration and degradation in the kidney. *Cytokine* 1990; 2:416.
17. Pecoits-Filho, R, Heimbürger, O, Barany, P, Suliman, M. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1212.
18. Sato, Y, Takatsu, Y, Kataoka, K, et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol* 1999; 22:811.
19. Spittle, MA, Hoenich, NA, Handelman, GJ, et al. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1408.
20. Miyata, T, Ueda, Y, Horie, K, et al. Renal catabolism of advanced glycation end products: The fate of pentosidine. *Kidney Int* 1998; 53:416.
21. Langlois, M, Duprez, D, Delanghe, J, et al. Serum vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103:1863.
22. Sarnak, MJ, Jaber, BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 2000; 58:1758.
23. Memoli, B, Minutolo, R, Bisesti, V, et al. Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:266.
24. Tielemans, C, Husson, C, Schurmans, T, et al. Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro hemodialysis. *Kidney Int* 1996; 49:236.
25. Ayus, JC, Sheikh-Hamad, D. Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1314.
26. Kopple, JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J* 1997; 43:246.
27. Kalantar-Zadeh, K, Block, G, Humphreys, MH, Kopple, JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63:793.
28. Liu, Y, Coresh, J, Eustace, JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291:451.
29. Flores, EA, Bistrrian, BR, Pomposelli, JJ, et al. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest* 1989; 83:1614.
30. Kaizu, Y, Kimura, M, Yoneyama, T, et al. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:93.
31. Kaysen, GA, Dubin, JA, Muller, HG, et al. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65:1408.

32. Stenvinkel, P, Heimbürger, O, Lindholm, B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:953.
33. Leon, JB, Majerle, AD, Soinski, JA, et al. Can a nutrition intervention improve albumin levels among hemodialysis patients? A pilot study. *J Ren Nutr* 2001; 11:9.
34. Kalantar-Zadeh, K, Kopple, JD, Deepak, S, et al. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr* 2002; 12:17.
35. De Simone, C, Famularo, G, Tzantzoglou, S, et al. Carnitine depletion in peripheral blood mononuclear cells from patients with AIDS: effect of oral L-carnitine. *AIDS* 1994; 8:655.
36. Rauchhaus, M, Coats, AJ, Anker, SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356:930.
37. deFilippi, C, Wasserman, S, Rosanio, S, Tiblir, E. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003; 290:353.
38. Bologa, RM, Levine, DM, Parker, TS, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:107.
39. Stenvinkel, P, Heimbürger, O, Jogestrand, T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:274.
40. Kalantar-Zadeh, K, Kopple, JD, Block, G, Humphreys, MH. Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2797.
41. Kalantar-Zadeh, K, McAllister, CJ, Lehn, RS, Lee, GH. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:761.
42. Chang, JW, Yang, WS, Min, WK, et al. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidn*