

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI MILANO BICOCCA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
SCUOLA DI DOTTORATO IN
IPERTENSIONE E PREVENZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

**PRECOCE ATTIVAZIONE NEUROADRENERGICA
NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**

COORDINATORE:

Prof. Giuseppe MANCIA

TUTORE:

Dott.ssa Fosca QUARTI TREVANO

TESI DI DOTTORATO DI:

Dott.ssa FRANCESCA ARENARE

Matricola N. 550229

ANNO ACCADEMICO 2009 – 2010

| | |
|--|----|
| INDICE | 2 |
| CAPITOLO 1: INTRODUZIONE | 3 |
| L'insufficienza renale: considerazioni generali | 4 |
| Fattori di rischio cardiovascolari nel paziente nefropatico | 7 |
| Patogenesi della disfunzione adrenergica nell'insufficienza renale | 10 |
| CAPITOLO 2: SCOPI DELLO STUDIO | 13 |
| CAPITOLO 3: METODI | 15 |
| Popolazione dello studio | 16 |
| Misurazioni | 18 |
| Registrazione del traffico nervoso postganglionare simpatico | 20 |
| Protocollo | 23 |
| Analisi statistica | 24 |
| CAPITOLO 4: RISULTATI | 25 |
| CAPITOLO 5: DISCUSSIONE | 28 |
| CONCLUSIONI | 35 |
| BIBLIOGRAFIA | 37 |
| DIDASCALIE ALLE FIGURE | 46 |
| TABELLE E FIGURE | 48 |

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

L'INSUFFICIENZA RENALE: CONSIDERAZIONI GENERALI

Le malattie renali sono state tradizionalmente considerate quali condizioni cliniche piuttosto rare e di appannaggio pressoché esclusivo dello specialista nefrologo. Esse sono al contrario molto diffuse. Alterazioni di vario grado della funzione renale interessano oltre il 10% della popolazione generale (1). Alla base di una tale sottovalutazione vi è un'interpretazione scorretta del dato laboratoristico della creatinina serica. Non sempre si tiene infatti presente che il valore della creatininemia non dipende solamente dall'eliminazione renale della sostanza ma anche dalla quantità di sostanza che viene liberata dal sangue da parte, soprattutto, dei muscoli. Quindi la quantità di tessuto muscolare del soggetto studiato, che dipende dal sesso, dall'età e dal peso corporeo, è altrettanto importante della capacità escretoria del rene nel determinarne i valori sierici. Ne consegue che solo l'impiego di apposite formule [Formule di Cockcroft-Gault e Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)] (2-3) che tengono conto dei parametri suddetti permette di risalire con un'approssimazione accettabile dal valore di creatinina serica al valore di filtrato glomerulare. Applicando tali formule ci si accorge che in realtà i soggetti con valori anormali di filtrato glomerulare sono molto più numerosi di quanto comunemente si creda.

L'insufficienza renale viene classificata in cinque stadi (4). Allo stadio 1 appartengono le malattie renali con funzione renale conservata (volume di filtrato glomerulare > 90 ml/min) ma con presenza di microalbuminuria (30-300 mg/24 ore) o macroalbuminuria (>300 mg/24ore) o con evidenti alterazioni riscontrabili all'ecografia, mentre le malattie renali con riduzione del volume di

filtrato glomerulare vengono suddivise negli altri 4 stadi: gli stadi 2, 3 e 4 comprendono gradi crescenti di compromissione del filtrato e lo stadio 5 comprende soggetti francamente uremici in trattamento dialitico. Si parla pertanto, passando dallo stadio 1 allo stadio 5 della classificazione della National Kidney Foundation, di anomalie urinarie (clearance della creatinina >90 ml/min), insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 90-60 ml/min), moderata (clearance della creatinina 60-30 ml/min), severa (clearance della creatinina 30-15 ml/min), e terminale (clearance della creatinina <15 ml/min), rispettivamente. Se la prevalenza degli stadi 4 e 5 è relativamente modesta (circa l'1% della popolazione generale), quando si passa agli stadi precedenti la prevalenza cresce enormemente sino a riguardare, come già detto, fasce consistenti della popolazione (circa il 10% della popolazione generale è affetta da insufficienza renale di stadio 1,2 o 3) (1).

Una volta stabilita l'elevata prevalenza di tale fenomeno rimane da chiedersi quale sia il suo significato clinico. Studi recenti suggeriscono che la presenza di microalbuminuria e/o modeste riduzioni del filtrato glomerulare sono associate a significativi aumenti della morbilità e mortalità cardiovascolare (5-6). La grande mole di lavori che dimostrano la relazione fra la disfunzione renale e l'aumentato rischio cardiovascolare tolgono ogni dubbio sulla reale associazione tra i due fenomeni, mentre più arduo è spiegare il rapporto di causa effetto che li lega. E' verosimile che la presenza dei fattori di rischio preceda e favorisca nel corso degli anni la comparsa della disfunzione del filtrato glomerulare. Il rene è di gran lungo l'organo più vascolarizzato che esista e questo ne fa una spia assai sensibile di quanto accade nel sistema vascolare.

Pertanto la patologia renale, causata dalla presenza dei fattori di rischio, anticipa quella degli altri organi e questo spiega il potere predittivo che hanno anche modeste disfunzioni renali sulla prognosi cardiovascolare (5). Quanto appena detto vale per le prime fasi dell'insufficienza renale, quando tuttavia la riduzione di filtrato diventa più marcata si innescano altri fenomeni e la stessa insufficienza renale diventa a sua volta causa di danno vascolare, con l'instaurarsi di un circolo vizioso che, nelle fasi finali dell'uremia, porta ad una mortalità cardiovascolare aumentata di più di cento volte rispetto a quella della popolazione generale.

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE NEFROPATICO

Numerose sono le condizioni cliniche ed i fattori di rischio associati alla presenza di insufficienza renale di vario grado. Tra questi i più frequenti meritano di essere menzionati.

Ipertensione arteriosa. La malattia ipertensiva è causa di insufficienza renale terminale in circa un terzo dei casi. Il rene tuttavia non è solo vittima dell'ipertensione, in quanto la maggior parte delle malattie renali è a sua volta causa di ipertensione fin dai suoi stadi iniziali (7). La prevalenza di ipertensione arteriosa nell'insufficienza renale terminale è ancor più elevata, essendo pari a oltre l'80% dei soggetti che iniziano un trattamento dialitico (8).

Dislipidemia. Rispetto a quella di tipo quantitativo prevalente nella popolazione generale, nel paziente con insufficienza renale prevale una dislipidemia di tipo qualitativo caratterizzata da ipertrigliceridemia, riduzione del colesterolo HDL, aumento delle LDL piccole e dense e delle lipoproteine VLDL e IDL, tutte lipoproteine caratterizzate da un elevato potere aterogeno (9).

Diabete. L'associazione tra diabete e insufficienza renale è particolarmente frequente: tra i pazienti che giungono alla dialisi sono circa un terzo quelli affetti da diabete secondo le casistiche americane ed europee. La presenza di insufficienza renale potenzia gli effetti di danno vascolare propri del diabete in vari modi. Meccanismi quali l'insulino-resistenza o la disautonomia sono comuni sia alla malattia renale che alla malattia diabetica, con effetti di potenziamento reciproco quando le due condizioni si trovano associate (10).

Fumo. Il fumo rappresenta un importante fattore di progressione del danno renale (11). Va inoltre ricordato che i livelli di nicotina circolante dopo ogni sigaretta sono persistentemente più elevati nel paziente nefropatico rispetto alla popolazione con funzione renale conservata (12).

ADMA e disfunzione endoteliale. E' ormai ben documentata la presenza di aumentati livelli di dimetilarginina asimmetrica (ADMA) plasmatica nei pazienti con insufficienza renale terminale e, più di recente, anche nelle nefropatie con funzione glomerulare ancora nella norma. Tale aumento è stato descritto peraltro anche in soggetti con ipercolesterolemia asintomatica e in soggetti con aterosclerosi periferica ma funzione renale conservata, e in ognuno di questi casi esercita un effetto pro-aterogeno sia nell'animale da esperimento (13) che nell'uomo (14). L'aumento di ADMA nell'insufficienza renale sembra legato solo in piccola parte a una ridotta filtrazione glomerulare della sostanza. E' verosimile infatti che in corso di malattia renale sia compromesso l'enzima dimetilargininadimetilaminoidrolasi (DDAH) deputato al catabolismo dell'ADMA e presente in grande quantità nelle cellule endoteliali e nelle cellule tubulari renali.

Iperattività simpatica. Anche se numerosi studi in passato avevano riportato aumentati livelli di catecolamine plasmatiche e aumentate oscillazioni della banda ad alta frequenza dell'analisi spettrale della frequenza cardiaca nei pazienti uremici (15-26), fu all'inizio degli anni Novanta con gli studi di Converse e collaboratori (27), basati sulla misurazione diretta dell'attività nervosa simpatica con tecnica microneurografica, che si ottenne una conferma definitiva della presenza di iperattivazione simpatica nel paziente uremico. E' verosimile

che riflessi nervosi reno-ipotalamici siano responsabili dell'anomala attività adrenergica. Va ricordato a tal proposito che il rene possiede sia chemocettori sensibili alle variazioni della composizione dei liquidi extracellulari, sia meccanicocettori (27) in grado di aumentare per via riflessa l'attività simpatica. Tale argomento, essendo oggetto specifico della tesi, sarà esaminato in dettaglio nel prossimo paragrafo.

PATOGENESI DELLA DISFUNZIONE ADRENERGICA NELL'INSUFFICIENZA RENALE

Diversi sono i fattori patogenetici che concorrono ad alterare la funzione adrenergica nell'insufficienza renale. Il parenchima renale possiede una fitta rete di fibre nervose simpatiche afferenti ed efferenti, che lo rendono strategicamente sia origine sia bersaglio dell'iperattivazione adrenergica (28), coinvolgendo tutte le strutture essenziali del parenchima renale, tra cui il sistema vascolare, i tubuli e l'apparato juxtaglomerulare.

L'ischemia renale sembra essere il principale fattore responsabile di iperattivazione adrenergica, mediato a sua volta da un accumulo di adenosina nel parenchima renale (29-30). Un ulteriore meccanismo attraverso il quale l'ischemia renale è in grado di determinare iperattivazione simpatica è rappresentato dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Gli effetti simpatoeccitatori dell'angiotensina II si esplicano attraverso meccanismi sia centrali sia periferici e cioè 1) agendo direttamente sul centro vasomotore (a livello del sistema nervoso centrale vi è un'alta densità di recettori per l'angiotensina II) e 2) facilitando la trasmissione simpatica a livello delle terminazioni nervose, promuovendo un aumento del rilascio e una riduzione del reuptake presinaptico delle catecolamine (31).

In presenza di insufficienza renale numerosi fattori concorrono inoltre a determinare una ridotta disponibilità di ossido nitrico. Tale riduzione della disponibilità di ossido nitrico determina un aumento dello stress ossidativo e della produzione di anione superossido, con conseguenti effetti simpatoeccitatori (32). Tra i meccanismi chiamati in causa figurano la ridotta

disponibilità di precursori dell'ossido nitrico, la diminuzione dell'ossido nitrico sintetasi e infine l'accumulo di inibitori endogeni naturali dell'ossido nitrico sintetasi (dimetilarginina asimmetrica) (33).

L'iperattivazione simpatica determina a sua volta importanti conseguenze a livello renale e cardiovascolare (34). Essa è stata descritta nella maggior parte dei pazienti con malattia renale in stadio avanzato, concorre all'ulteriore deterioramento della funzione renale e aumenta il rischio di eventi cardiovascolari che rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità di questi pazienti.

L'associazione tra iperattivazione adrenergica ed eventi cardiovascolari nell'insufficienza renale è mediata da molteplici meccanismi. Primo, l'overdrive adrenergico contribuisce allo sviluppo, al mantenimento e alla progressione dello stato ipertensivo, che rappresenta di per se un fattore di rischio cardiovascolare e contribuisce a sua volta ad accelerare il deterioramento della funzione renale. Secondo, l'iperattivazione simpatica in questa categoria di pazienti sostiene in generale il processo di aterosclerosi (35) e nello specifico lo sviluppo di glomerulosclerosi (36). Terzo, diverse evidenze hanno mostrato l'esistenza di una associazione tra iperattivazione simpatica e alterazioni del distretto vascolare, quali vasocostrizione e proliferazione delle cellule muscolari lisce, che concorrono alla progressione della malattia renale qualunque ne sia la genesi (36-37). Infine, l'iperattivazione adrenergica è responsabile di alterazioni funzionali e strutturali del miocardio, con conseguente sviluppo prematuro di ipertrofia ventricolare sinistra, insufficienza coronarica e aritmie

cardiache, che rappresentano le cause di morte nel 40-50% dei pazienti con insufficienza renale cronica.

Se l'attivazione simpatica caratteristica dell'insufficienza renale di grado avanzato è ormai univocamente documentata, resta tuttavia ancora da definire se essa caratterizzi anche le fasi più precoci dell'insufficienza renale. Negli unici studi ad oggi condotti in pazienti affetti da insufficienza renale lieve, infatti, il campione di soggetti in studio era di modeste dimensioni e le variazioni dei valori di noradrenalina plasmatica risultavano non significative (24-25). In due precedenti studi che hanno valutato la funzione neuroadrenergica con tecnica microneurografica, inoltre, la popolazione comprendeva soggetti affetti da rene policistico, vale a dire una patologia associata ad iperattivazione simpatica indipendentemente dalla presenza o meno di una condizione di insufficienza renale (16,18).

CAPITOLO 2

SCOPI DELLO STUDIO

SCOPI DELLO STUDIO

Il presente studio è stato condotto al fine di determinare il comportamento del sistema nervoso simpatico in un campione di soggetti affetti da insufficienza renale di grado moderato, valutando tale parametro sia mediante il dosaggio della noradrenalina plasmatica, sia mediante registrazione diretta del traffico nervoso simpatico a livello del distretto muscolare.

Lo studio ha inoltre preso in esame, in pazienti con un ampio range di insufficienza renale di grado moderato, la relazione esistente tra attività adrenergica e filtrato glomerulare.

Entrambi gli aspetti hanno una grande rilevanza clinica, in quanto la funzione neuroadrenergica è in grado di influenzare la progressione della malattia renale, analogamente a quanto osservato nelle fasi iniziali dello stato ipertensivo e dello scompenso cardiaco congestizio (38-39). Vi è inoltre evidenza che, nell'insufficienza renale severa, l'attivazione simpatica rappresenta un indicatore indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolare (40) e, pertanto, uno tra i maggiori potenziali bersagli di un efficace intervento terapeutico.

CAPITOLO 3

METODI

Popolazione dello studio

Il nostro studio è stato condotto in 73 soggetti ipertesi di entrambi i sessi (60 uomini, 13 donne, di età compresa tra 31 e 78 anni). 42 soggetti erano affetti da insufficienza renale di grado moderato (valori medi di clearance della creatinina: 40.7 ml/min/1.73m², MDRD formula) (3) ed erano pertanto in stadio 3-4 secondo la Classificazione della National Kidney Foundation Classification (4). La condizione di insufficienza renale era clinicamente stabile nei tre mesi precedenti l'arruolamento. Le cause di insufficienza renale comprendevano nefroangiosclerosi ipertensiva (n=19), glomerulonefriti croniche (n=9) e nefriti croniche interstiziali (n=14). I rimanenti 31 soggetti erano ipertesi senza evidenza di danno renale (valori medi di clearance della creatinina: 85 ml/min/1.73m²) arruolati tra un gruppo di individui seguiti a livello ambulatoriale nel nostro ospedale per periodici esami di routine ed impiegati come gruppo di controllo.

Criteri di inclusione nello studio erano rappresentati da:

- assenza di obesità (indice di massa corporea ≤ 30 Kg/m²)
- anamnesi negativa per eccessivo consumo di alcolici e principali patologie cardiovascolari maggiori, compreso il diabete mellito
- nessuna terapia cardiovascolare o metabolica
- valori di emoglobina plasmatica nel range di normalità
- nessuna evidenza clinica di alterazioni della volemia (assenza di edema periferico)
- nessun riscontro ecocardiografico di ipertrofia ventricolare sinistra
- presenza di ritmo sinusale.

I soggetti erano esclusi dall'arruolamento in presenza di 1) insufficienza renale causata da rene policistico, 2) trattamenti immunosoppressivi e/o steroidei nei tre mesi precedenti l'arruolamento e 3) trattamento emodialitico.

Tutti i soggetti erano in trattamento antipertensivo con diverse classi farmacologiche, quali ACE-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, diuretici dell'ansa, beta-bloccanti e calcio-antagonisti. La distribuzione delle diverse classi di farmaci antipertensivi era pressoché sovrapponibile nei due gruppi di soggetti in studio. Nei soggetti con insufficienza renale gli ACE-inibitori erano impiegati in 26 pazienti, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II in 23 pazienti, i diuretici in 38 pazienti, i calcio antagonisti in 22 pazienti e i beta-bloccanti in 10 pazienti. Quest'ultima classe farmacologica, se presente in terapia, veniva sospesa una settimana prima dello studio microneurografico e successivamente reintrodotta. Nessun paziente arruolato era in trattamento con farmaci alfa-bloccanti o con agenti simpaticolitici centrali.

Otto pazienti con nefropatia e cinque soggetti di controllo fumavano 5-20 sigarette/die. Ad essi è stato chiesto di astenersi dal fumo nelle 24 ore precedenti lo studio.

Tutti i soggetti hanno fornito il loro consenso informato scritto allo studio, il cui protocollo è stato preventivamente approvato dal Comitato Etico di uno degli Istituti coinvolti.

Misurazioni

Ogni soggetto è stato sottoposto a:

- Esame obiettivo completo
- Misura delle circonferenze a livello di vita e fianchi espresse in centimetri. La misurazione della circonferenza a livello del giro vita è stata effettuata ad un'altezza intermedia tra il margine inferiore della gabbia toracica e la prominenza più elevata della cresta iliaca. La misura a livello dei fianchi è stata effettuata nel punto di maggior circonferenza a livello dei fianchi.
- Misura dell'Indice di Massa Corporea, ottenuta dividendo il peso corporeo espresso in chilogrammi per il quadrato dell'altezza espressa in metri.
- Ecocardiogramma dotato di sonda ultrasonografica di 2.25 MHz (HDI 3000 and 5000, ATL, Bothell, Washington, USA) che, attraverso valutazioni M-mode, B-mode e Doppler, ha consentito di calcolare i valori dei diametri interni telediastolici del ventricolo sinistro, della frazione di eiezione ventricolare sinistra, dello spessore del setto interventricolare e della parete posteriore e il calcolo della massa ventricolare sinistra normalizzata per la superficie corporea (41-42).

Nel corso dello studio sono state eseguite ulteriori misurazioni.

- La pressione arteriosa è stata valutata sia mediante misurazione sfigmomanometrica, considerando il primo e quinto tono di Korotkoff per identificare rispettivamente i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica (media di tre misurazioni), sia mediante un dispositivo

fotopleetismografico digitale (Finapres 2300, Ohmeda, Englewood, Colorado, USA) in grado di fornire accurati valori di PA sisto-diastolica battito-a-battito (38-39) durante la registrazione microneurografica.

- La frequenza cardiaca è stata registrata in modo continuo in corso di registrazione microneurografica attraverso un cardiotaconometro tarato sull'onda R di una derivazione elettrocardiografia.
- I valori di noradrenalina plasmatica sono stati determinati mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione (43), su campione di sangue prelevato da cannula posizionata in una vena antecubitale del braccio controlaterale a quello usato per le misurazioni della pressione arteriosa.
- Lo stesso campione venoso è stato impiegato per determinare i valori di creatinina plasmatica da cui è stata quindi calcolata la creatinina clearance, attraverso la formula MDRD (3).
- Il valore di proteinuria è stato valutato da un campione di urine delle 24 ore in tutti i pazienti.

Registrazione del traffico nervoso postganglionare simpatico

In ciascun soggetto, posto in posizione supina, è stata effettuata la registrazione dell'attività nervosa postganglionare simpatica efferente ad un nervo peroneale, mediante la tecnica microneurografica.

La tecnica di registrazione iniziava con la delimitazione, mediante stimolazione elettrica di basso voltaggio e durata (rispettivamente 2-3 volts e 0.2 msec), del percorso del nervo oggetto di studio, nel quale veniva in seguito posizionato l'elettrodo di registrazione.

La registrazione del traffico nervoso simpatico (TNS) è stata quindi ottenuta mediante l'inserimento di un microelettrodo a livello del nervo peroneale, posteriormente alla testa fibulare (16-19,26-27,38-39).

Il microelettrodo era costituito in tungsteno e aveva un diametro di 200 μm a livello della base, affusolato, e da 1 a 5 μm a livello della punta non isolata.

Un elettrodo di riferimento è stato posizionato nel tessuto sottocutaneo ad una distanza da 10 a 30 mm dall'elettrodo registrante, servendo come terra.

Il segnale nervoso è stato amplificato per 70.000; nello specifico i due microelettrodi erano connessi a un pre-amplificatore (con guadagno pari a 1.000) e all'amplificatore di segnale (con guadagno variabile da 25 a 65). Lo stesso segnale, dopo l'amplificazione, è stato processato attraverso un filtro a banda (da 700 a 2000 Hz) ed integrato con un sistema di analisi del traffico nervoso "ad hoc" (Bioengineering Department, University of Iowa, Iowa City).

L'attività nervosa integrata è stata monitorizzata attraverso un altoparlante, visualizzata su un oscilloscopio a memoria (modello 511A, Tektronix) e

registrata su un poligrafo a inchiostro (Gould 3800, Gould Instruments) insieme alla pressione arteriosa e alla frequenza cardiaca.

L'origine muscolare del traffico nervoso simpatico viene stabilita secondo criteri già descritti in precedenti studi (16-19,26-27,38-39) e la registrazione viene accettata solo in presenza di un rapporto segnale/rumore >3.

Nello specifico tre sono i principali criteri utili per definire la validità di una registrazione microneurografica:

- una stimolazione elettrica di bassa intensità e durata attraverso l'elettrodo di registrazione, che induce una contrazione muscolare involontaria senza provocare parestesie;
- l'induzione passiva di una contrazione muscolare nel distretto esaminato che provoca una scarica dei meccanocettori muscolari;
- l'identificazione nel neurogramma delle singole scariche simpatiche, che si presentano spontaneamente e in sincronia con il battito cardiaco e che aumentano di numero e di ampiezza durante la seconda e la terza fase della manovra di Valsalva.

La conferma che queste scariche rappresentano l'attività nervosa simpatica, è fornita dalle seguenti evidenze sperimentali:

- il blocco ganglionare è in grado di eliminare transitoriamente l'attività nervosa simpatica spontanea;
- il blocco locale del nervo mediante anestetico è in grado di eliminare transitoriamente l'attività nervosa simpatica spontanea solo se eseguito prossimalmente rispetto alla sede di registrazione;

- la velocità di conduzione delle scariche nervose è pari a 1 m/sec e cioè analoga alla velocità di conduzione delle fibre amieliniche osservata in studi condotti sull'animale da esperimento.

L'analisi del tracciato microneurografico prevede l'identificazione delle singole scariche simpatiche post-ganglionari, il calcolo della loro frequenza nell'unità di tempo (minuto) e del loro numero corretto per la frequenza cardiaca. Nel presente studio, il traffico nervoso simpatico è stato quantificato come numero di scariche nell'unità di tempo (scariche/minuto) e come numero di scariche corretto per i valori di frequenza cardiaca (scariche/100 battiti cardiaci).

Protocollo

La registrazione del traffico nervoso simpatico era eseguita al mattino dopo una colazione leggera, dopo astensione dal consumo di alcool e caffè dalla sera precedente, in un laboratorio a temperatura costante (20-21°C), isolato elettricamente e acusticamente. A tutti i soggetti, in posizione clinostatica, venivano posizionati i microelettrodi per la registrazione del traffico nervoso postganglionare simpatico, la cannula intravenosa in una vena antecubitale del braccio e gli altri dispositivi di misura (dispositivo fotopletimografico digitale, elettrodi del cardiotaconometro).

Dopo essere stati preparati per lo studio, i soggetti venivano lasciati a riposo per 30 minuti, quindi si procedeva al prelievo di un campione di sangue venoso per il dosaggio dei livelli plasmatici di noradrenalina e di creatinina. Dopo un intervallo di 30 minuti, si procedeva quindi alla registrazione in continuo della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dell'attività nervosa simpatica muscolare per un periodo di 30 minuti circa.

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati da un singolo operatore non a conoscenza del disegno sperimentale. I valori registrati nei singoli individui sono stati espressi come media \pm errore standard medio (SEM) in entrambi i gruppi in studio.

L'intera popolazione è stata quindi suddivisa in quattro gruppi in base ai quartili dei valori di filtrato glomerulare stimato (I quartile: 106-77 ml/min/1.73 m²; II quartile: 74-55 ml/min/1.73 m²; III quartile: 54-41 ml/min/1.73 m²; IV quartile: 40-17 ml/min/1.73 m² MDRD Formula).

Il confronto tra quartili è stato ottenuto con analisi della varianza impiegando la correzione di Bonferroni per confronti multipli. I dati di traffico nervoso simpatico sono stati corretti per età, sesso, circonferenza addominale, rapporto vita-fianchi, PA sistolica e diastolica. Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato impiegato per determinare la relazione esistente fra traffico nervoso simpatico, noradrenalina plasmatica, frequenza cardiaca e stima del filtrato glomerulare. Un valore di $p < 0.05$ è stato assunto come livello minimo di significatività statistica.

CAPITOLO 4

RISULTATI

La Tabella 1 mostra i parametri demografici, antropometrici, emodinamici, ecocardiografici e neuromorali dei pazienti con insufficienza renale e dei soggetti di controllo. I due gruppi erano sovrapponibili per età, valori di emoglobina, indice di massa corporea e rapporto vita-fianchi, mentre i valori stimati di filtrato glomerulare erano, come atteso, significativamente ridotti nel gruppo con insufficienza renale rispetto al gruppo di controllo. I pazienti con insufficienza renale mostravano valori di proteinuria delle 24 ore nel range patologico.

I valori di frequenza cardiaca erano significativamente più elevati nei pazienti con insufficienza renale rispetto ai controlli, mentre i valori di pressione arteriosa (PA) sistolica, diastolica, frazione di eiezione ventricolare sinistra, diametro telediastolico ventricolare sinistro e massa ventricolare sinistra indicizzata erano pressoché sovrapponibili nei due gruppi.

Come atteso, sia i valori di noradrenalina plasmatica sia di traffico nervoso simpatico, espressi sia come numero di scariche nell'unità di tempo sia come numero di scariche corretto per la frequenza cardiaca, erano significativamente più elevati nei pazienti con insufficienza renale rispetto ai controlli.

Le Figure 1 e 2 e la Tabella 2 mostrano le stesse variabili della Tabella 1 suddivise nei quartili di filtrato glomerulare per l'intera popolazione. L'età dei pazienti e i valori di emoglobina erano pressoché sovrapponibili nei quattro gruppi, mentre i valori di indice di massa corporea e rapporto vita-fianchi mostravano una tendenza non significativa ad un incremento nel II e IV quartile. Simili risultati sono stati descritti anche per i valori di pressione arteriosa

sistolica, frequenza cardiaca e noradrenalina plasmatica. I valori di traffico nervoso simpatico, d'altro canto, espressi sia come numero di scariche nell'unità di tempo, sia come scariche nervose corrette per i valori di frequenza cardiaca, mostravano un significativo e progressivo incremento dal primo al quarto quartile di valore stimato di filtrato glomerulare (Figura 2). Le differenze tra gruppi mantenevano la significatività statistica anche dopo correzione dei dati per i fattori confondenti, quali età, sesso, pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica, circonferenza addominale e rapporto vita fianchi.

I valori di traffico nervoso simpatico erano pressoché sovrapponibili nei diversi sottogruppi di pazienti nefropatici, classificati in base all'eziologia di malattia.

Nella popolazione nel suo insieme, il traffico nervoso simpatico, ma non i valori di frequenza cardiaca e noradrenalina plasmatica, mostravano una significativa correlazione inversa con i valori stimati di filtrato glomerulare ($r=-0.59$, $P<0.0001$). E' stato inoltre possibile osservare una correlazione diretta e significativa dei valori di traffico nervoso simpatico con i valori di frequenza cardiaca ($r=0.35$, $P<0.02$), ma non con quelli di noradrenalina plasmatica ($r=0.06$, $P=NS$).

CAPITOLO 5

DISCUSSIONE

I risultati del nostro studio permettono di chiarire due principali aspetti. Il primo riguarda il fatto che, il fenomeno dell'iperattivazione adrenergica non interessa soltanto gli stadi avanzati dell'insufficienza renale, come documentato da studi condotti in precedenza (15-19,27), ma è presente anche nelle fasi iniziali della malattia. Il secondo aspetto riguarda l'entità dell'ipertono adrenergico, che procede in parallelo con la severità del danno renale, facendosi via via più pronunciata con il progressivo deterioramento della funzione renale.

Alcuni ulteriori risultati del nostro studio meritano di essere discussi. Nei nostri soggetti il progressivo incremento del traffico nervoso simpatico che si associava alla progressiva disfunzione renale non era accompagnato da un parallelo aumento dei valori di noradrenalina plasmatica. Tali valori si mantenevano infatti, ad eccezione del terzo quartile, pressoché sovrapponibili nei diversi gruppi. Il comportamento della noradrenalina plasmatica era simile a quello già descritto in altre condizioni cliniche, come nello scompenso cardiaco in cui l'incremento del traffico nervoso simpatico non si associava ad un aumento significativo dei valori del neurotrasmettitore adrenergico (43). Questo dato può essere interpretato come una ulteriore conferma del fatto che la noradrenalina, benché in grado di evidenziare incrementi del tono adrenergico di marcata entità come nei casi di scompenso cardiaco di grado avanzato o di insufficienza renale terminale, non è in grado di rilevare gli incrementi del drive adrenergico quando l'insufficienza renale e lo scompenso cardiaco sono di entità meno pronunciata. L'interpretazione del dosaggio della noradrenalina plasmatica presenta come è noto alcune difficoltà. Alcune sono insite nel fatto

che tale dosaggio può essere influenzato da numerosi fattori, quali la quota di reuptake a livello delle terminazioni sinaitiche, la densità delle terminazioni neuronali e la quota di clearance metabolica, quest'ultima particolarmente ridotta nel paziente nefropatico con conseguente necessità di ulteriore cautela nell'interpretazione dei valori di neurotrasmettitore adrenergico in questa patologia clinica (39). Altre difficoltà dipendono dal numero di prelievi eseguiti per ogni sessione di studio, in quanto è stato di recente dimostrato che all'aumentare del numero dei campionamenti per sessione di studio migliora l'attendibilità di questo parametro come marker di funzione adrenergica (44)

A supporto del fatto che, nel caso dell'insufficienza renale di grado moderato, la noradrenalina plasmatica, al contrario del traffico nervoso simpatico, non è un marker sensibile di tono adrenergico vi è anche l'evidenza che essa non correla in modo significativo con i valori stimati di filtrato glomerulare.

Un ulteriore aspetto del nostro studio meritevole di un commento riguarda il comportamento della frequenza cardiaca, considerata come marker, benché indiretto, di funzione adrenergica cardiovascolare. Se da un lato i risultati del nostro studio mostrano valori di frequenza cardiaca significativamente aumentati nei soggetti con insufficienza renale rispetto ai controlli sani, dall'altro nessuna differenza significativa è stata documentata nei differenti quartili di soggetti con insufficienza renale, a fronte dell'incremento dei valori di traffico nervoso simpatico. Diverse sono le ipotesi per chiarire questa apparente divergenza. E' possibile che la frequenza cardiaca, poichè influenzata non solo dal tono simpatico ma anche dalle influenze vagali, rappresenti anch'essa un marker meno sensibile di tono adrenergico, non in

grado di rilevare, proprio come la noradrenalina plasmatica, un incremento di attività adrenergica di lieve entità, quale quello osservato nelle prime fasi di insufficienza renale (45). E' tuttavia possibile anche ipotizzare che nelle fasi più precoci dell'insufficienza renale l'overdrive adrenergico non si esprima omogeneamente in tutti i distretti del sistema cardiovascolare, dimostrandosi più accentuato in periferia rispetto al distretto cardiaco. A favore dell'eterogeneità di attivazione adrenergica nei diversi distretti corporei è l'osservazione che nell'insufficienza renale, a fronte di un marcato incremento del traffico nervoso simpatico al distretto muscolare, il traffico nervoso simpatico nel distretto cutaneo risulta pressoché normale (46-47). Tale fenomeno non sembra tuttavia essere specifico dell'insufficienza renale cronica, in quanto caratterizza analogamente altre patologie quali l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco, l'obesità, la sindrome metabolica e la cirrosi epatica (48-50).

Il disegno sperimentale del nostro studio non permette di chiarire i possibili meccanismi responsabili dell'overdrive adrenergico descritto nell'insufficienza renale moderata. Possono tuttavia essere avanzate alcune possibili ipotesi, non mutuamente esclusive. Possiamo ipotizzare ad esempio che l'ipertono adrenergico dei nostri soggetti con insufficienza renale moderata abbia un'origine riflessa, vale a dire dipenda da una riduzione del fisiologico controllo esercitato dai barocettori arteriosi sul sistema nervoso simpatico (38,51). Questa ipotesi non è tuttavia supportata da alcuna evidenza di una alterata modulazione baroriflessa del traffico nervoso simpatico nell'insufficienza renale (26), alterazione che accompagna al contrario in modo

marcato la modulazione baroriflessa della frequenza cardiaca, dipendente dal vago (52-53). E' inoltre possibile che altri meccanismi riflessi siano implicati nel controllo della funzione adrenergica. Tra questi rientrano le influenze provenienti dai recettori di volume localizzati nelle camere cardiache, la cui funzione simpatoinibitoria risulta drasticamente alterata nell'insufficienza renale cronica (53). Potenzialmente implicati risultano essere anche i chemocettori arteriosi, la cui attivazione con funzione simpatoeccitatoria è stata documentata nell'insufficienza renale avanzata (54). Infine, anche le afferenze nervose renali possono esercitare un'influenza significativa, essendo state associate nell'animale da esperimento a importanti effetti riflessi simpatoeccitatori (28,34,55). E' di interesse ricordare che in questi modelli animali l'ablazione delle afferenze renali è accompagnata da un miglioramento della funzione renale, a suggerire come esse possano giocare un ruolo chiave nello sviluppo e/o nella progressione della malattia renale (56)

Le alterazioni del controllo riflesso cardiovascolare non devono essere tuttavia considerate come l'unico meccanismo implicato nella genesi dell'attivazione simpatica propria dell'insufficienza renale. Ad esse va aggiunto infatti il contributo di alcuni fattori umorali / metabolici responsabili a loro volta di effetti simpatoeccitatori centrali.

Tra questi, il primo è rappresentato dall'angiotensina II, i cui valori circolanti sono aumentati nell'insufficienza renale con effetti simpatoeccitatori a livello del sistema nervoso sia centrale che periferico, come già anticipato nel capitolo introduttivo (31).

Il secondo è rappresentato dalla dimetilarginina asimmetrica, i cui livelli plasmatici sono aumentati nell'insufficienza renale avanzata secondo diversi Autori (57-58).

Il terzo è rappresentato dall'insulina, anch'essa associata in diverse condizioni cliniche ad un aumentato drive adrenergico (59) e frequentemente elevata anche nei soggetti con ridotto filtrato glomerulare (60-61). In nessuna di queste condizioni, tuttavia, è stato ancora possibile chiarire, in base alle evidenze disponibili, se l'insulino-resistenza sia la causa responsabile dell'attivazione adrenergica o piuttosto ne sia la conseguenza.

Un ulteriore fattore implicato è rappresentato infine dalla ridotta disponibilità di ossido nitrico a livello cerebrale, come riportato in soggetti con insufficienza renale e potenzialmente legato all'iperattivazione simpatica associata a questa condizione (33,62).

I risultati del nostro studio, pur non scevri da limitazioni, sono caratterizzati da importanti implicazioni cliniche.

La principale limitazione si riferisce al fatto che i soggetti con insufficienza renale arruolati nello studio erano tutti in terapia antipertensiva con farmaci che, come è noto, sono potenzialmente in grado di per se di alterare la funzione adrenergica. Tale limitazione è bilanciata tuttavia dal fatto che anche i soggetti di controllo erano in terapia antipertensiva farmacologica. Inoltre la maggior parte dei soggetti con insufficienza renale era in trattamento, tra le varie classi disponibili, con ACE-inibitori e/o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, vale a dire con farmaci dalle ben documentate proprietà simpatoinibitorie, specie nell'insufficienza renale (26,63), il che porterebbe eventualmente ad una

sottostima del grado di attivazione simpatica osservato nelle fasi iniziali della malattia renale.

La principale implicazione clinica è legata al fatto che, in considerazione della documentata rilevanza prognostica dell'attivazione simpatica nell'insufficienza renale terminale, una simpatoinibizione farmacologica dovrebbe rappresentare uno dei principali obiettivi anche nell'insufficienza renale nei suoi stadi iniziali. Tale approccio farmacologico si è già dimostrato efficace nel rallentare, mediante la deattivazione neuroadrenergica, la progressione della malattia renale, come mostrato dall'evidenza che in soggetti con insufficienza renale severa l'aggiunta di un farmaco simpatolitico centrale, quale la monossidina, al trattamento antipertensivo convenzionale ha effetti nefroprotettivi in un periodo di follow-up di 2 anni (64).

CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Il nostro studio fornisce la prima evidenza della presenza di un significativo incremento del drive neuroadrenergico in soggetti con insufficienza renale, non solo nel suo stadio avanzato, ma anche quando tale condizione è nelle fasi più precoci del suo sviluppo. Il coinvolgimento del sistema nervoso adrenergico e la sua attivazione sono progressivi nel tempo e procedono in parallelo con l'avanzare della disfunzione renale.

Lo studio ha fornito alcuni elementi per ipotizzare i possibili meccanismi riflessi e neuromorali alla base dei risultati ottenuti, e rappresenta un importante punto di partenza per ulteriori approfondimenti, al fine non solo di chiarire ulteriormente l'origine della profonda relazione esistente tra funzione renale e tono adrenergico, ma anche di sfruttarne le evidenti implicazioni cliniche, attraverso il crescente impiego di opzioni terapeutiche con proprietà simpatolitiche, specie in questa categoria di soggetti.

I risultati forniti da questo studio necessiteranno in futuro di ulteriori approfondimenti da condursi preferibilmente in soggetti con disfunzione renale e normali valori pressori, al fine di neutralizzare gli effetti dello stato ipertensivo sulla funzione adrenergica e di valutare influenze della disfunzione renale "per se" sul sistema nervoso simpatico.

BIBLIOGRAFIA

1. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: third national Examination Survey Am J Kidney Dis 1998;32:992-999.
2. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.
3. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, et al. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. Am J Kidney Dis 2004;44:84-93.
4. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003;139:137-147.
5. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and non diabetic individuals. JAMA 2001;286:421-426.
6. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, et al. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. Kidney Int 2002;61:1486-1494.
7. Zucchelli P, Zuccalà A, Santoro A. Characteristics of hypertension in primary IgA glomerulonephritis. Contr Nephrol 1984;40:174-181.
8. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. Semin Nephrol 2001;21:146-156.

9. Attman PO, Alaupovic P, Tavella M, et al. Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipoprotein density classes in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:63-69.
10. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK, et al. WHO Multinational Study Group. Proteinuria and mortality in diabetes: The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetews. *Diabet Med* 1995;12:149-155.
11. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000;35:687-694.
12. Perry RJ, Griffiths W, Dextraze P, et al. Elevated nicotine levels in patients undergoing haemodialysis. A role in cardiovascular mortality and morbidity. *Am J Med* 1984;76:241-246.
13. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-1847.
14. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:594-600.
15. McGrath BP, Ledingham JG, Benedict CR. Catecholamines in peripheral venous plasma in patients on chronic haemodialysis. *Clin Sci Mol Med* 1978;55:89-96.

16. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, et al. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2427-2433.
17. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:1974-1979.
18. Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J, et al. Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3239-3244.
19. Zilch O, Vos PF, Oey PL, et al. Sympathetic hyperactivity in haemodialysis patients is reduced by short daily haemodialysis. *J Hypertens* 2007;25:1285-1289.
20. Ranpuria R, Hall M, Chan CT, et al. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:444-449.
21. Axelrod S, Lishner M, Oz O, et al. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 1987;45:202-206.
22. Di Leo R, Vita G, Messina C, et al. Autonomic function in elderly uremics studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 2005;67:1521-1525.
23. Tong YQ, Hou HM. Alteration of heart rate variability parameters in nondiabetic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2007;27:63-69.
24. Levitan D, Massry SG, Romoff M, et al. Plasma catecholamines and autonomic nervous system function in patients with early renal

- insufficiency and hypertension: effect of clonidine. *Nephron* 1984;36:24-29.
25. Ishii M, Ikeda T, Takagi M, et al. Elevated plasma catecholamines in hypertensives with primary glomerular diseases. *Hypertension* 1983;5:545-551.
26. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999;340:1321-1328.
27. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912-1918.
28. Campese VM. Neurogenic factors and hypertension in chronic renal failure *J Nephrol* 1997;10:184-187.
29. Katholi RE, McCann WP, Woods WT. Intrarenal adenosine produces hypertension via renal nerves in the one-kidney, one clip rat. *J Hypertens* 1985;7:188-193.
30. Faber JE, Brody MJ. Neural contribution to renal hypertension following acute renal artery stenosis in conscious rats. *Hypertension* 1983;5:155-164.
31. Reid IA. Interaction between ANGII, sympathetic nervous system and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 1992;262:763-768.
32. Shokoji T, Nishiyama A, Fujisawa Y, et al. Renal sympathetic nerve responses to tempol in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2003;41:266-273.

33. Koomans HA, Blankestijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake up call. *J Am soc nephrol* 2004;15:524-537.
34. Schlaich M, Socratous F, Hennebry S et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *Jam Soc Nephrol* 2009;20:933-939.
35. Adamczak M, Zeier M, Dikow R, et al. Kidney and hypertension. *Kidney Int Suppl* 2002;80:62-67.
36. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999;34:724-728.
37. Campese VM, Ye S, Zhong H, et al. Downregulation of neuronal nitric oxide synthase and interleukin-1beta mediates angiotensin II-dependent stimulation of sympathetic nerve activity. *Hypertension* 2002;39:519-524.
38. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998;31:68-72.
39. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:3206-3211.
40. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002;105:1354-1359.
41. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards,

- Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
42. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-616.
43. Hjerdahl P, Daleskog M, Kanan T. Determination of plasma catecholamines by high performance liquid chromatography with electrochemical detection: comparison with a radioenzymatic method. *Life Sci* 1979;25:131-138.
44. Grassi G, Bolla G, Quarti-Trevano F, et al. Sympathetic activation in congestive heart failure: reproducibility of neuroadrenergic markers. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1186-1191.
45. Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, et al. Heart rate as marker of sympathetic activity. *J Hypertens* 1998;16:1635-1639.
46. Park J, Campese VM, Nobakht N et al. Differential distribution of muscle and skin sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease. *J Appl Physiol* 2008;105:1873-1876.
47. Grassi G, Seravalle G, Arenare F, et al. Behaviour of regional adrenergic outflow in mild-to-moderate renal failure. *J Hypertens* 2009;27:562-566.
48. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, et al. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension* 1998;31:64-67.

49. Pozzi M, Grassi G, Redaelli E, et al. Patterns of regional sympathetic nerve traffic in preascitic and ascitic cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:1113-1118.
50. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, et al. Differential sympathetic activation in muscle and skin neural districts in the metabolic syndrome. *Metabolism* 2009;58:1446-1451.
51. Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflexes in humans. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System*. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1983:755-793.
52. Pickering TG, Gribbin B, Oliver DO. Baroreflex sensitivity in patients on long-term haemodialysis. *Clin Sci* 1972;43:645-657.
53. Grassi G, Parati G, Pomidossi G, et al. Effects of haemodialysis and kidney transplantation on carotid and cardiopulmonary baroreflexes in uremic patients. *J Hypertens* 1987;5:S367-S369.
54. Hering D, Zdrojewski Z, Król E, et al. Tonic chemoreflex activation contributes to the elevated muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic renal failure. *J Hypertens* 2007;25:157-161.
55. Di Bona GF. Functionally specific renal sympathetic nerve fibers: role in cardiovascular regulation. *Am J Hypertens* 2001;14:163S-170S.
56. Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferents denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1995;26:861-865.

57. Kielstein JT, Fliser D. The past, presence and future of ADMA in nephrology. *Nephrol Ther* 2007;3:47-54.
58. Mallamaci F, Tripepi G, Maas R, et al. Analysis of the relationship between norepinephrine and asymmetric dimethyl arginine levels among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:435-441.
59. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995;25:560-566.
60. Sit D, Kadiroglu AK, Kayabasi H. The prevalence of insulin resistance in non diabetic non obese patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2006;23:988-998.
61. Borazan A, Binici DN. Relationship between insulin resistance and inflammation markers in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2010;32:198-202.
62. Ye S, Nosrati S, Campese VM. Nitric Oxide modulates the neurogenic control of blood pressure in rats with chronic renal failure. *J Clin Invest* 1997;99:540-548.
63. Klein IH, Ligtienberg G, Oey PL, et al. Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:425-430.
64. Voneded O, Marsalek P, Russ H, et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* 2003;21:1709-1716.

DIDASCALIE ALLE FIGURE

- Figura 1.** Valori di emoglobina plasmatica (HB), rapporto vita/fianchi (RVF), pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD), frequenza cardiaca (FC) e noradrenalina plasmatica (NA) in soggetti raggruppati in base ai quartili di filtrato glomerulare stimato (formula MDRD). L'età media nei 4 gruppi era 57.5 ± 1.7 , 58.1 ± 1.7 , 60.2 ± 3.0 and 59.8 ± 2.5 anni, rispettivamente. Non sono state osservate differenze significative tra quartili nei valori dei diversi parametri. I dati sono espressi come $\text{media} \pm \text{SEM}$.
- Figura 2.** Traffico nervoso simpatico (TNS) espresso come numero di scariche/minuto (sc/min, pannello di sinistra) o come numero di scariche corrette per i valori di frequenza cardiaca (sc/100bc, pannello di destra) in soggetti suddivisi in base ai quartili di filtrato glomerulare stimato (formula MDRD). Gli asterischi (* $p < 0.05$) si riferiscono alla significatività statistica tra quartili. I dati sono espressi come $\text{media} \pm \text{SEM}$.
- Figura 3.** Correlazione tra filtrato glomerulare stimato (eGFR) e i diversi marker di funzione adrenergica nell'intera popolazione in studio. Soltanto i valori di TNS mostrano una correlazione significativa con eGFR.

TABELLE E FIGURE

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, antropometriche, biochimiche, emodinamiche, ecocardiografiche, neuromorali e microneurografiche dei soggetti di controllo e dei pazienti con insufficienza renale.

| Variabile | Soggetti di | |
|---|--------------------|-----------------------------|
| | Controllo (n=31) | Insufficienza Renale (n=42) |
| Sesso (maschile/femminile) | 28/3 | 32/10 |
| Età (anni) | 56.6±1.3 | 60.7±1.8 |
| IMC (kg/m ²) | 26.1±0.6 | 27.2±0.6 |
| Circonferenza Addominale (cm) | 91.1±1.8 | 94.8±1.9 |
| Rapporto Vita-Fianchi | 0.93±0.02 | 0.96±0.02 |
| Filtrato Glomerulare Stimato (ml/min/1.73m ²) | 85.2±2.4 | 40.7±1.7* |
| Emoglobina Plasmatica (g/dl) | 14.0±0.9 | 13.9±1.3 |
| PA Sfigmomanometrica, S/D (mmHg) | 142.3±2.1/77.7±1.8 | 143.6±2.5/73.2±1.4 |
| Frequenza Cardiaca (battiti/minuto) | 69.1±1.3 | 74.4±2.0* |
| NA Plasmatica (pg/ml) | 259.3±21.3 | 350.8±47.7* |
| DTDVS (mm) | 50.9±1.0 | 49.8±0.5 |
| MVSI (g/m ²) | 111.4±2.4 | 117.4±1.8 |
| FEVS (%) | 61.3±1.0 | 59.6±0.8 |
| Proteinuria (g/24h) | 0.04±0.01 | 1.6±0.2** |
| TNS (scariche/min) | 31.5±1.4 | 43.8±1.4 ** |
| TNS (scariche/100bc) | 45.7±2.0 | 60.0±2.1 ** |

I dati sono espressi come media±SEM. Gli asterischi (*p<0.05, **p<0.001) si riferiscono alla significatività statistica tra soggetti con insufficienza renale e controlli. IMC: indice di massa corporea; PA: pressione arteriosa; S: sistolica; D: diastolica; NA: noradrenalina; DTDVS: diametro tele-diastolico ventricolare sinistro; MVSI: massa ventricolare sinistra indicizzata; FEVS: frazione di eiezione ventricolare sinistra; TNS: traffico nervoso simpatico.

Tabella 2. Caratteristiche demografiche, antropometriche, biochimiche, emodinamiche e neuromorali dei pazienti suddivisi in quartili in base ai valori di filtrato glomerulare stimato.

| Quartili eGFR | I | II | III | IV |
|--|---------------|----------------|---------------|---------------|
| Intervalli eGFR | 106-75 | 74-55 | 54-41 | 40-17 |
| Pazienti (n) | (n=18) | (n=17) | (n=18) | (n=20) |
| Filtrato glomerulare stimato (ml/min/1.73m ²) | 95.4± 1.6 | 67.6± 1.7 | 47.5 ± 1.2 | 31.4 ± 1.8 |
| Sesso (maschi/femmine) | 17/1 | 15/2 | 15/3 | 13/7 |
| Età (anni) | 57.5 ± 1.68 | 58.1 ± 1.68 | 60.2 ± 3 | 59.8 ± 2.5 |
| IMC (kg/m ²) | 26.7 ± 0.6 | 27.4 ± 0.8 | 27.6 ± 1.1 | 26.9± 0.6 |
| Circonferenza addominale (cm) | 93.4 ± 2.2 | 96.2 ± 2.6 | 96.9± 3.2 | 95.4 ± 2.5 |
| Rapporto vita-fianchi | 0.93 ± 0.02 | 0.96 ± 0.02 | 0.98 ± 0.02 | 0.97 ± 0.02 |
| PA sfigmomanometrica (S/D, mmHg) | 138.4 ± 2.2 / | 145.92 ± 3.3 / | 139.8 ± 3.3 / | 147.8 ± 3.4 / |
| Frequenza cardiaca (battiti/min) | 77.0 ± 2.3 | 77.3 ± 2.5 | 72.4 ± 2.0 | 74.1 ± 2.2 |
| NA Plasmatica (pg/ml) | 70.4 ± 1.5 | 68.8 ± 2.2 | 74.4 ± 3.4 | 74.4 ± 2.8 |

101

I dati sono espressi come media ± SEM. Per le abbreviazioni e simboli vedere Tabella 1.

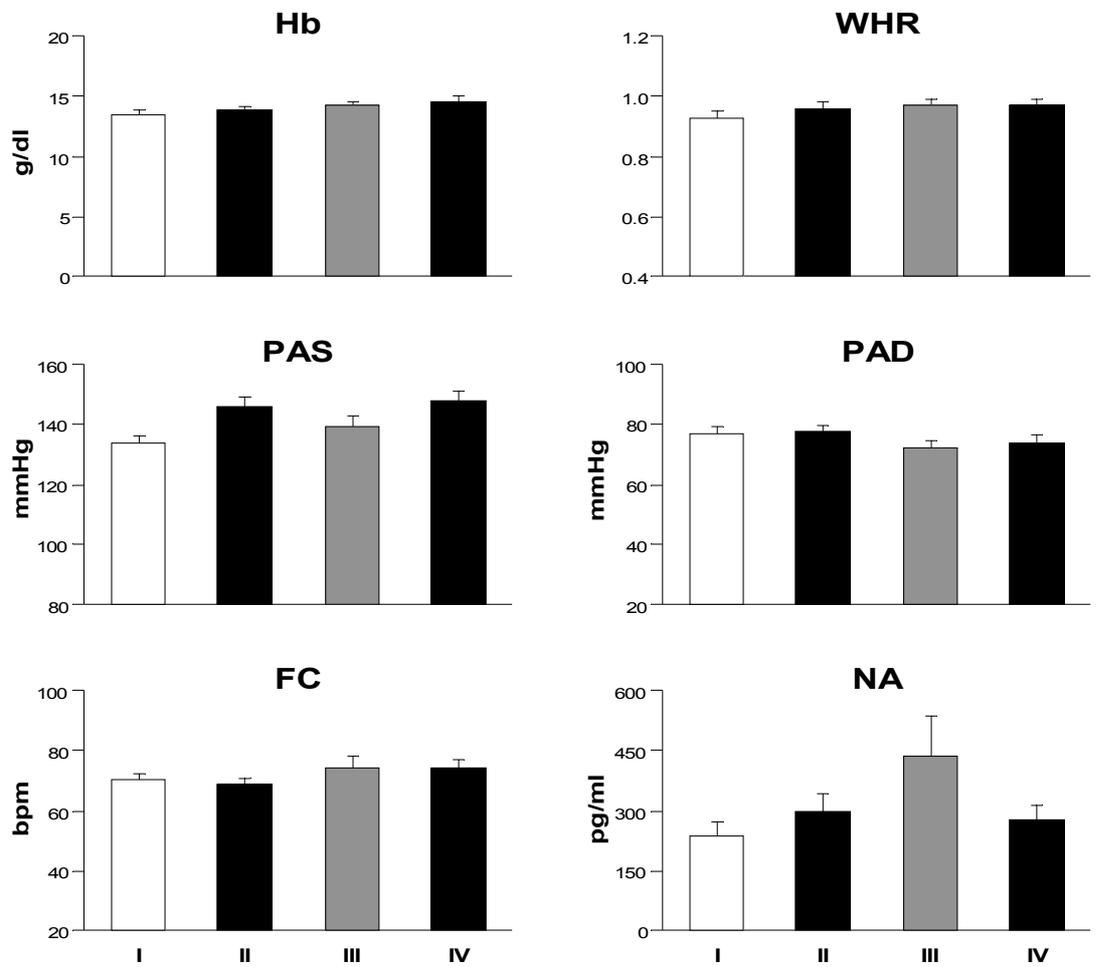


Figura 1

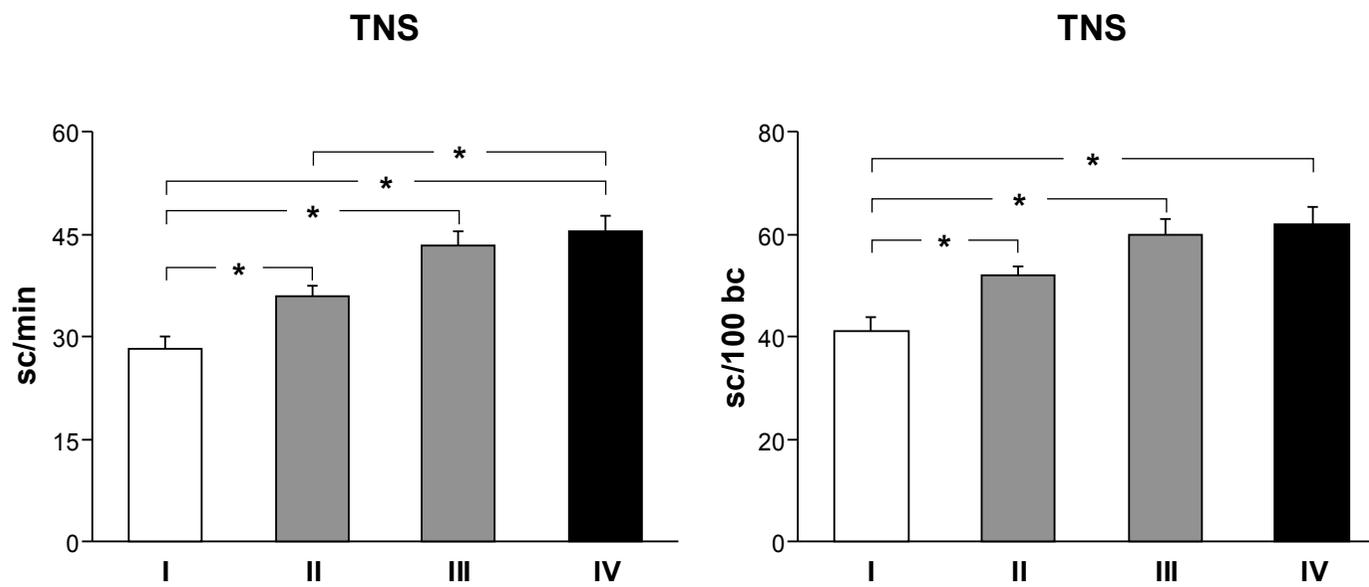


Figura 2

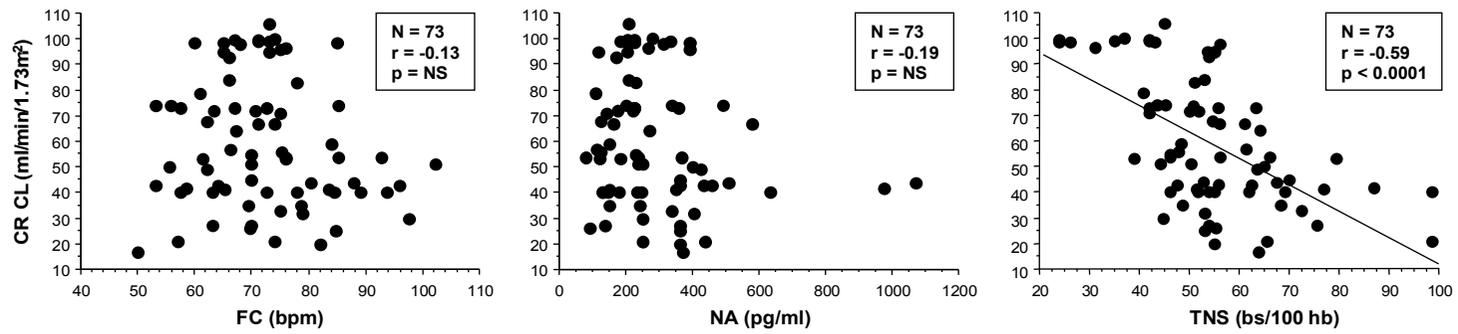


Figura 3