

Documento 10

PUBBLICAZIONE N. 07

Autori : C. Manno, G. Pertosa, V. Montinaro, R. Corciulo,
Rubino Anna Carmela, R. Schiavone, A. Vaira, F.P. Schena

Titolo : *I livelli plasmatici di Leptina aumentano nei pazienti in emodialisi indipendentemente dalla malnutrizione*

Rivista : *Giornale Italiano di Nefrologia. Anno 18 n.1, 2001 pp 24-29.*

N.ro pag. : 7

I livelli plasmatici di leptina aumentano nei pazienti in emodialisi indipendentemente dalla malnutrizione

C. Manno¹, G. Pertosa¹, V. Montinaro¹, R. Corciulo¹, A. Rubino¹, R. Schiavone¹, A. Vaira², F.P. Schena¹

¹ Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento dell'Emergenza e Trapianti d'Organo, Università di Bari

² Divisione di Ematologia, Università di Bari, Bari

Plasma leptin in uremia

Background. Protein-energy malnutrition occurs in chronic renal failure (CRF) patients.

Methods. We measured plasma leptin by ELISA in 12 undialyzed (UD) CRF patients (age 52.7 ± 12.5 yrs), 16 hemodialyzed (HD) patients (age 64.2 ± 13.5 yrs; dialytic age 59.8 ± 36.4 mos), 8 of which were treated by synthetic biocompatible membranes (BCM) and 8 by cellulosic bioincompatible membranes (BICM), 12 peritoneal dialysis (PD) patients (age 55.6 ± 13.0 yrs; dialytic age 18.9 ± 18.4 mos). For nutritional status evaluation, biochemical parameters (albumin), bioelectrical impedance analysis (BIA) [fat-free mass (FFM) and fat mass (FM)] and anthropometric measurements [body mass index (BMI), mid-arm muscle circumference (MAMC), FFM and FM] were assessed.

Results. Results showed that plasma leptin levels were significantly increased in UD (18.4 ± 15.5 p=0.043), in HD (22.9 ± 14.9 p=0.061) and PD (23.5 ± 15.5 p=0.067) patients versus normal controls (6.5 ± 4.0 ng/ml). Plasma leptin/fat mass ratio was also significantly increased in the study groups. Plasma leptin was correlated to FM ($r = 0.45$; p<0.01) and inversely to FFM ($r = -0.42$; p<0.01). No difference in body composition was shown, even though a significant increase in the percentage of FM and a decrease in that of FFM were observed in HD and PD patients by BIA. In the HD group, BMI (BICM: 20.4 ± 2.8 ; BCM: 24.2 ± 2.2 p<0.05), MAMC (BICM: 21.7 ± 2.8 ; BCM: 23.7 ± 2.3 cm, p<0.05) and serum albumin (BICM: 35.7 ± 2.3 ; BCM: 39.7 ± 2.8 g/L, p<0.01) were significantly lower in BICM as compared to BCM treatment modality; β_2 microglobulin and C-reactive protein levels were significantly increased in the BICM group, while no difference was observed in plasma leptin values.

Conclusion. Our data suggest that plasma leptin is increased in CRF patients probably owing to its impaired renal removal; although leptin may contribute to malnutrition of dialysis patients, other factors such as membrane bioincompatibility in HD treatment may affect body composition and nutritional status of this group of CRF patients. (Giorn It Nefrol 2001; 18: 24-9)

KEY WORDS: Leptin, Uremia, Malnutrition

PAROLE CHIAVE: Leptina, Uremia terminale, Malnutrizione

Introduzione

La leptina è una proteina plasmatica di basso peso molecolare (16 Kd), formata da 167 aminoacidi la cui sintesi è codificata dal gene "ob" identificato nel 1994 da Zhang (1). L'espressione della leptina avviene nel tessuto adiposo che secerne questo ormone nel sangue. La leptina regola la

composizione corporea riducendo l'introito calorico e riveste un ruolo importante nella patogenesi dell'obesità (2). L'azione della leptina è legata a specifici effetti centrali e periferici, mediante recettori presenti a livello dell'ipotalamo, del plesso corioideo, del rene, dei polmoni, del fegato e delle isole pancreatiche. Nell'organismo vi sono 5 isoforme di recettori per la leptina. Le due isoforme principali

sono la *short-form* (ob-ra) presente a livello del plesso corioideo e la *long-form* (ob-rb) presente a livello dell'ipotalamo e degli organi periferici. La leptina circolante regola il bilancio energetico entrando nel fluido cerebrospinale mediante i recettori del plesso corioideo e si lega successivamente ai recettori dell'ipotalamo; a questo livello riduce la produzione di neuropeptide-Y, inducendo una riduzione del senso della fame, un aumento del senso della sazietà e di conseguenza un ridotto introito alimentare (2). Un eccessivo introito calorico ed una ridotta spesa energetica determinano ipertrofia e iperplasia degli adipociti, i quali sono stimolati ad aumentare la sintesi di leptina.

Il rene esprime i recettori ob-rb per la leptina a livello della corticale, della midollare e delle strutture vascolari ed è il sito principale per la rimozione della leptina in circolo. Nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale vi è una ridotta clearance per cui i livelli di leptina sono elevati. Poiché la leptina non è di norma presente nelle urine, è ipotizzabile un certo catabolismo di questa sostanza da parte del rene (3, 4). Oltre all'incapacità da parte del rene di rimuovere la leptina circolante, sono stati individuati altri fattori che, nel corso della malattia renale, possono contribuire all'instaurarsi dell'iperleptinemia, quali l'incremento in circolo di insulina, glucocorticoidi e citochine come TNF- α e Interleuchina-1 che potrebbero aumentare l'espressione del gene ob (5).

La malnutrizione proteico-calorica è una comune complicanza dell'insufficienza renale cronica terminale. Si ritiene che la leptina possa svolgere un ruolo importante nei fenomeni di malnutrizione dei pazienti in dialisi. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare i livelli plasmatici di leptina in un gruppo di pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento conservativo o in trattamento sostitutivo con emodialisi o dialisi peritoneale e rilevare le possibili correlazioni con alcuni parametri nutrizionali.

Materiali e Metodi

Lo studio è stato condotto su 40 pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) suddivisi in tre gruppi: 12 pazienti di età media 52.7 ± 12.5 anni in terapia conservativa (TC), 12 di età media 55.6 ± 13.0 anni in trattamento dialitico peritoneale (DP) da 18.9 ± 18.4 mesi e 16 di età media 64.2 ± 13.5 anni in trattamento emodialitico (ED) da 59.8 ± 36.4 mesi; nel gruppo in emodialisi 8 pazienti sono stati trattati con membrane biocompatibili (BC) quali polisulfone, poliammide, polimetilmetacrilato, 8 con membrane bioincompatibili (BIC) quali acetato di cellulosa ed hemophan. Entrambi i gruppi di pazienti in ED erano comparabili per età, età dialitica ed efficienza dialitica valutata con l'indice Kt/V. In tutti i pazienti sono stati valutati i livelli plasmatici di leptina, i parametri di funzionalità renale e di efficienza dialitica e lo stato nutrizionale

mediante parametri biochimici ed antropometrici. I livelli plasmatici di leptina e i parametri antropometrici sono stati analizzati inoltre in 20 controlli normali comparabili per sesso ed età.

La leptina plasmatica è stata dosata con metodica ELISA (v.n. 6.5 ± 4.0 ng/ml) utilizzando un anticorpo monoclonale antileptina coniugato con enzima Perossidasi. Il principio del metodo si basava sulla capacità della leptina eventualmente presente nel campione di legarsi agli anticorpi specifici adsorbiti sulla micropiastra. Aggiungendo un secondo anticorpo coniugato con enzima Perossidasi, che reagiva successivamente con il Cromogeno (Tetrametilbenzidina), si produceva una colorazione azzurra di intensità proporzionale al contenuto di leptina.

L'albumina sierica e i parametri di funzionalità renale e di efficienza dialitica sono stati valutati utilizzando le comuni metodiche di laboratorio.

Sono state effettuate le seguenti misurazioni antropometriche: peso, altezza e indice di massa corporea o Body Mass Index (BMI), valutato con la seguente formula: peso corporeo (kg) / altezza al quadrato (m^2); inoltre sono state effettuate le rilevazioni plicometriche mediante un plicometro di tipo Harpenden (British Indicators LDT) a livello della plica tricipitale, bicipitale, sottoscapolare e sovrailliacca. La circonferenza muscolare del braccio o mid-arm muscle circumference (MAMC) è stata valutata con la seguente formula: Circonferenza del braccio (cm) - [Plica tricipitale (cm) * π].

L'analisi della composizione corporea è stata effettuata mediante le rilevazioni antropometriche e mediante la bioimpedenziometria (BIA) con apparecchio Akern RJL System. Sono state stimate la massa grassa o fat massa (FM) e la massa magra o fat free mass (FFM), espresse in percentuale (%) e in valore assoluto (kg). Nei pazienti in emodialisi le rilevazioni sono state fatte a fine dialisi. In dialisi peritoneale le rilevazioni sono state fatte al mattino in condizioni di "addome vuoto".

Nei pazienti in emodialisi sono stati inoltre dosati i livelli sierici di β_2 microglobulina con tecnica ELISA (v.n. 1.3 ± 0.4 mg/L) e la proteina C reattiva (PCR) con metodo immunonefelometrico (v.n. < 0.5 mg/dl). La biocompatibilità delle membrane è stata confermata attraverso il dosaggio del complesso terminale del complemento a diversi tempi della seduta dialitica.

L'analisi statistica è stata effettuata con test parametrici e non parametrici. L'analisi è stata effettuata dapprima con l'analisi della varianza a una via e l'analisi di Kruskal-Wallis. Per i valori che hanno rilevato una significatività ($p < 0.05$), sono stati effettuati il t-test di Student e il test di Mann-Whitney per dati non appaiati. Le correlazioni sono state studiate con il coefficiente di correlazione di Pearson e di Spearman. I valori sono stati espressi come media $\pm$ deviazione standard, qualora non espressi diversamente.

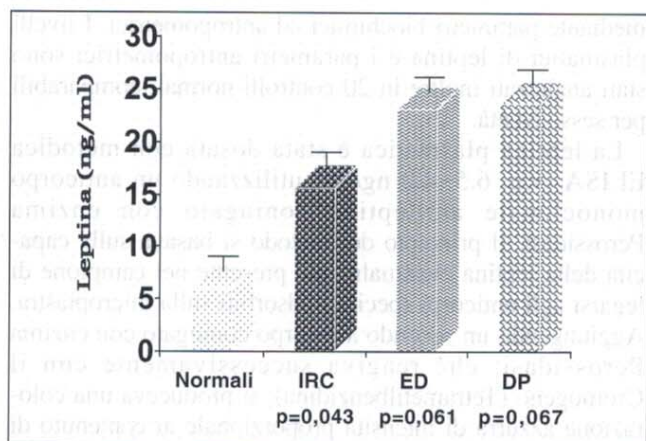


Fig. 1 - Livelli plasmatici di leptina (media $\pm$ ESM) nei pazienti con IRC in trattamento conservativo (TC), in emodialisi (ED) o in dialisi peritoneale (DP), comparati con i controlli normali.

Risultati

La leptina plasmatica è risultata significativamente elevata nei pazienti con IRC, rispetto ai controlli (Fig. 1), sia nel gruppo in TC (18.4 ± 1.5 ng/ml; $p=0.043$) che in ED (22.9 ± 1.4 ng/ml; $p=0.061$) e DP (23.5 ± 1.5 ng/ml; $p=0.067$); non sono emerse differenze significative tra i tre gruppi di pazienti. I valori di leptina standardizzati sia per il BMI che per la percentuale di FM erano significativamente aumentati rispetto ai controlli, senza particolari differenze nei tre gruppi di pazienti studiati (Tab. I).

Il calcolo del BMI non ha evidenziato differenze significative tra i controlli e i pazienti con IRC. Si è osservato un lieve decremento, ma non significativo, del BMI negli uremici in emodialisi ed in dialisi peritoneale (Tab. I).

Lo studio della composizione corporea mediante le rilevazioni antropometriche e la BIA non ha mostrato variazioni significative della massa grassa totale e della massa magra nei tre gruppi di pazienti rispetto ai controlli, ad eccezione di una riduzione significativa della percentuale di FFM e un aumento significativo della percentuale di FM nel gruppo in ED in DP (Tab. I), evidenziati dalla BIA.

Lo studio delle correlazioni ha mostrato l'esistenza di correlazioni positive tra i livelli di leptina con l'età anagrafica ($r=0.52$; $p<0.01$) e con la massa grassa ($r=0.45$; $p<0.01$) e di una correlazione inversa tra livelli di leptina e massa magra ($r=-0.42$; $p<0.01$); nessuna correlazione è stata evidenziata tra leptina con il BMI e con la creatinemia (Tab. II).

Lo studio dell'effetto delle membrane nel gruppo di pazienti in emodialisi ha mostrato che nei pazienti trattati cronicamente con membrane dialitiche bioincompatibili i livelli sierici di β_2 microglobulina e PCR erano significativamente aumentati, mentre il BMI, il MAMC e i livelli

TABELLA I - PARAMETRI NUTRIZIONALI ED ANTROPOMETRICI NEI TRE GRUPPI DI PAZIENTI COMPARATI AI CONTROLLI NORMALI

	Controlli n=20	IRC n=12	ED n=16	DP n=12
Peso secco (kg)	70.3 $\pm$ 9.9	72.7 $\pm$ 9.8	66.3 $\pm$ 9.5	70.8 $\pm$ 9.6
BMI (kg/m ²)	23.7 $\pm$ 3.1	24.3 $\pm$ 3.9	22.9 $\pm$ 3.1	22.9 $\pm$ 3.2
Leptina/BMI	0.2 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.6 ^a	1.0 $\pm$ 0.6 ^c	1.0 $\pm$ 0.6 ^c
Leptina/FM (%)	0.3 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.5 ^b	0.8 $\pm$ 0.4 ^c	0.8 $\pm$ 0.5 ^c
BIA				
FM totale (kg)	13.4 $\pm$ 2.0	16.4 $\pm$ 4.0	12.7 $\pm$ 1.8	14.1 $\pm$ 2.0
FFM totale (kg)	56.8 $\pm$ 8.8	56.4 $\pm$ 6.6	54.2 $\pm$ 8.6	53.9 $\pm$ 2.1
FM (%)	23.0 $\pm$ 6.3	22.1 $\pm$ 4.6	28.7 $\pm$ 4.1 ^b	29.5 $\pm$ 4.6 ^a
FFM (%)	77.0 $\pm$ 6.6	77.9 $\pm$ 4.6	71.3 $\pm$ 4.1 ^a	70.5 $\pm$ 4.8 ^a
Antropometria				
FM totale (kg)	18.4 $\pm$ 5.5	18.3 $\pm$ 4.9	18.5 $\pm$ 4.8	21.1 $\pm$ 4.7
FFM totale (kg)	51.8 $\pm$ 7.5	54.5 $\pm$ 7.5	47.8 $\pm$ 6.2	50.0 $\pm$ 7.3
FM (%)	26.1 $\pm$ 5.8	25.6 $\pm$ 4.2	29.3 $\pm$ 3.2	29.9 $\pm$ 4.0
FFM (%)	73.7 $\pm$ 5.8	74.4 $\pm$ 4.6	70.8 $\pm$ 3.1	69.5 $\pm$ 3.9

L'analisi statistica è stata effettuata con l'analisi della varianza a una via, il test di Kruskal-Wallis, il t-test di Student e il test di Mann-Whitney per dati non appaiati: ^a $p<0.05$; ^b $p<0.02$; ^c $p<0.01$

TABELLA II - CORRELAZIONI TRA LIVELLI PLASMATICI DI LEPTINA E COMPOSIZIONE CORPOREA NELLA POPOLAZIONE DI SOGGETTI CON IRC

	N.	r	p
Età	40	0.52	<0.01
BMI	40	0.05	ns
FFM	40	- 0.42	<0.01
FM	40	0.45	<0.01

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il coefficiente di correlazione di Pearson e di Spearman

TABELLA III - LEPTINA E PARAMETRI NUTRIZIONALI NEI PAZIENTI IN ED CON MEMBRANE BIOINCOMPATIBILI E BIOCOMPATIBILI

	BICM n=8	BCM n=8	p
Leptina (ng/ml)	18.5 $\pm$ 3.7	25.5 $\pm$ 6.1	ns
Kt/V	1.2 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.2	ns
BMI (kg/m ²)	20.4 $\pm$ 2.8	24.2 $\pm$ 2.2	<0.02
MAMC (cm)	21.7 $\pm$ 2.8	23.7 $\pm$ 2.3	<0.05
Albumina (g/L)	35.7 $\pm$ 2.3	39.7 $\pm$ 2.8	<0.01
PCR (mg/dl)	5.8 $\pm$ 0.4	3.7 $\pm$ 0.3	<0.005
β_2 -microglobulina (mg/L)	38.0 $\pm$ 9.2	29.1 $\pm$ 7.3	<0.02

L'analisi statistica è stata effettuata con il t-test di Student e il test di Mann-Whitney per dati non appaiati.

sierici di albumina erano significativamente ridotti rispetto ai pazienti dializzati con membrane biocompatibili (Tab. III). I livelli sierici di albumina erano inversamente correlati ai valori di PCR ($r=-0.58$, $p<0.01$). I livelli plasmatici di leptina non erano invece significativamente differenti. Non è stata evidenziata una significativa rimozione dialitica della leptina con entrambi i tipi di membrane utilizzate.

Discussione

I livelli di leptina aumentano in corso di insufficienza renale sia per ridotta rimozione da parte del rene che delle membrane dialitiche (3), sia per aumentata espressione del gene ob da parte di citochine quali TNF- α e IL 1 che aumentano a seguito dei processi infiammatori (5). Inoltre i livelli aumentati in corso dei trattamenti sostitutivi quali emodialisi e dialisi peritoneale possono avere un ruolo nella patogenesi della malnutrizione di questi pazienti (6, 7).

Nel nostro studio sono state dimostrate le alterazioni dei livelli plasmatici di leptina nei pazienti con insufficienza renale cronica. I livelli di leptina sono risultati significativamente elevati sia nei pazienti in terapia conservativa che in quelli trattati con emodialisi e dialisi peritoneale. Le cause principali dell'iperleptinemia nei pazienti con insufficienza renale cronica e in trattamento dialitico sono un'alterata clearance della leptina conseguente alla riduzione della funzione renale, ed una sua ridotta rimozione da parte delle normali membrane dialitiche utilizzate (3, 4). Un aumento della leptina inoltre può essere causa o conseguenza dell'alterazione dello stato nutrizionale nei pazienti uremici in trattamento sostitutivo. In letteratura esistono numerosi studi osservazionali su livelli di leptina e rapporti con la composizione corporea (6-15). Sebbene siano riportati risultati contrastanti, probabilmente determinati dalle differenti metodiche utilizzate per le misure della composizione corporea, il denominatore comune del nostro studio e di quelli riportati in letteratura è rappresentato dalla correlazione tra livelli di leptina e contenuto di massa grassa. I rapporti tra leptina e BMI sono invece variabili: alcuni studi mostrano una correlazione tra leptina e BMI (11, 12, 14, 15), che non viene confermata in altri lavori (6, 8). Inoltre, mentre tutti gli studi concordano sulla riduzione del BMI e della massa magra (7-15), non vi sono risultati univoci sulle variazioni di massa grassa. La maggior parte degli studi riporta una diminuzione della massa grassa nei pazienti in emodialisi; al contrario, alcuni autori riportano una tendenza all'aumento di massa grassa nel corso dei trattamenti sostitutivi, significativo soprattutto nei pazienti in dialisi peritoneale (6). I nostri dati hanno mostrato una tendenza alla riduzione del BMI; la BIA ha evidenziato un maggiore contenuto in percentuale di grasso corporeo ed un minore contenuto di massa

magra nei pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale rispetto al gruppo dei soggetti normali; poiché è stata riscontrata una riduzione seppur non significativa dell'indice di massa corporea è probabile che questo rifletta soprattutto una riduzione della massa magra e un aumento relativo della massa grassa. Un'altra ipotesi scaturisce dal fatto che le rilevazioni mediante BIA sono state effettuate alla fine della seduta dialitica; infatti è stato dimostrato che la rimozione dei liquidi determina una sottostima della massa magra e una sovrastima della massa grassa (16). Alla luce di questi dati si può pertanto considerare l'iperleptinemia nei pazienti in dialisi come il risultato combinato di una ridotta clearance renale e di una sovrapproduzione di questa proteina da parte del tessuto adiposo. La leptina è quindi un marker importante della composizione corporea e soprattutto del contenuto di grasso in questi pazienti. D'altra parte però, il riscontro di una relazione inversa della leptina con la percentuale di tessuto magro rende ipotizzabile che questa sostanza possa regolare lo stato nutrizionale e la composizione corporea. Nell'insufficienza renale cronica l'iper-catabolismo proteico-muscolare può essere determinato da vari fattori, quali restrizioni proteiche nella dieta, perdita di nutrienti essenziali con la dialisi, processi infiammatori intercorrenti, non corretta osservanza della dieta. Questa situazione metabolica sfavorevole può essere facilmente aggravata dall'iperleptinemia e condurre il paziente verso una malnutrizione proteico-calorica, per la capacità della leptina di regolare indirettamente il senso della fame, l'introito di cibo e il dispendio energetico, agendo a livello dell'ipotalamo e del sistema simpatico.

Il ruolo delle membrane dialitiche resta controverso in quanto mentre le normali membrane non sembrano rimuovere la leptina dal circolo (3), le membrane ad alto flusso riducono i livelli plasmatici di leptina (17). Analogamente ad altri studi (17, 18) i nostri dati non hanno dimostrato alcun rapporto tra biocompatibilità delle membrane e livelli di leptina. Le membrane bioincompatibili, invece, probabilmente attraverso un'attivazione del complesso terminale del complemento (19), possono causare uno stato di cronica infiammazione e, come testimoniato dalla correlazione negativa tra PCR e albuminemia, contribuire alla patogenesi della malnutrizione in emodialisi.

In conclusione la leptina viene rimossa principalmente dal rene e i suoi livelli plasmatici aumentano nei pazienti con insufficienza renale. Il riscontro di correlazioni positive con la massa grassa e negative con la massa magra suggerisce di considerare la leptina quale un marker importante per lo studio della composizione corporea. Infine sebbene gli elevati livelli di leptina possano contribuire all'alterazione dello stato nutrizionale, altri fattori, quali la bioincompatibilità delle membrane, potrebbero partecipare alla patogenesi della malnutrizione proteico-calorica in emodialisi.

Riassunto

Premesse. È stato suggerito che la leptina possa svolgere un ruolo patogenetico di rilievo nella malnutrizione proteico-calorica associata ad insufficienza renale cronica (IRC).

Metodi. In questo studio abbiamo valutato lo stato nutrizionale, studiando i livelli plasmatici della leptina con metodica ELISA ed alcuni parametri biochimici (albumina) ed antropometrici, quali l'indice di massa corporea (BMI) e la circonferenza muscolare del braccio (MAMC), la massa magra (FFM) e la massa grassa (FM) [mediante analisi bioimpedenziometrica (BIA) e antropometria] in 40 pazienti con IRC; 12 pazienti erano in terapia conservativa (TC), 12 in trattamento dialitico peritoneale (DP) e 16 in trattamento emodialitico periodico (ED), di cui 8 con membrane cellulose bioincompatibili (BIC) e 8 con membrane sintetiche biocompatibili (BC); nei pazienti in ED sono stati inoltre dosati i livelli sierici di β 2-microglobulina e proteina C reattiva (PCR).

Risultati. I livelli di leptina sono risultati significativamente elevati nei pazienti con IRC in TC (18.4 ± 15.5 ng/ml; $p=0.043$), in ED (22.9 ± 14.9 ; $p=0.061$) e in DP (23.5 ± 15.5 ; $p=0.067$) rispetto ai controlli normali (6.5 ± 4.0 ng/ml). Non sono emerse differenze significative tra i tre gruppi di pazienti. Lo stesso comportamento mostravano i valori di leptina standardizzati per BMI o FM (%). I livelli di leptina erano correlati positivamente con la percentuale di FM ($r = 0.45$; $p < 0.01$) e inversamente con la percentuale di FFM ($r = 0.45$; $p < 0.01$). Lo studio della composizione corporea non ha evidenziato differenze significative rispetto ai controlli normali, se si eccettua un significativo incremento della percentuale di FM e un decremento della percentuale di FFM evidenziata con la BIA nei pazienti in ED e DP. Nel gruppo dei pazienti in ED i livelli sierici di

albumina (BICM: 35.7 ± 2.3 ; BCM: 39.7 ± 2.8 g/L, $p < 0.01$), i valori di BMI (BICM: 20.4 ± 2.8 ; BCM: 24.2 ± 2.2 $p < 0.05$) e di MAMC (BICM: 21.7 ± 2.8 ; BCM: 23.7 ± 2.3 cm, $p < 0.05$) erano significativamente inferiori nei pazienti trattati con membrane cellulose rispetto a quelli dializzati con membrane sintetiche; i livelli sierici di β 2-microglobulina e proteina C reattiva erano significativamente aumentati, mentre i livelli di leptina, invece, non differivano significativamente.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che gli elevati livelli di leptina sono verosimilmente causati da una ridotta clearance renale e da un'insufficiente rimozione dialitica. Sebbene l'iperleptinemia possa contribuire all'alterazione dello stato nutrizionale, altri fattori, quali la bioincompatibilità delle membrane, potrebbero partecipare alla patogenesi della malnutrizione proteico-calorica in emodialisi.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Carlo Manno

Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto

Dipartimento dell'Emergenza e Trapianti d'Organo

Università di Bari - Policlinico

P.zza G. Cesare, 11

70124 Bari

e-mail: c.manno@nephro.uniba.it

Bibliografia

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-37.
2. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
3. Sharma K, Considine RV, Michael B, et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1980-5.
4. Sharma K, Considine RV. The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int* 1998; 53: 1483-7.
5. Garibotto G, Sacco P, Russo R. La leptina: quale interesse per il nefrologo? *Giorn It Nefrol* 1999; 4: 392-7.
6. Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson A, Nordenstrom J, Stevinkel P. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1424-30.
7. Young GA, Woodrow G, Kendall S, et al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2318-23.
8. Nishizawa Y, Shoji T, Tanaka S, et al. Plasma leptin level and its relationship with body composition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 655-61.
9. Johansen KL, Mulligan K, Tai V, Schambelan M. Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1080-4.
10. Kim MJ, Kwon KH, Lee SW. Leptin and nutritional parameters in HD patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 255 A.
11. Odamaki M, Furuya R, Yoneyama T, et al. Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 361-8.

12. Fontà MP, Rodríguez-Carmona A, Cordido F, García-Buela J. Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis, and hemodialysis: a comparative analysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 824-31.
13. Nishikawa M, Takagi T, Yoshikawa N, et al. Measurement of serum leptin in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Clin Nephrol* 1999; 51: 296-303.
14. Lin SH, Yu FC, Hung YS, Lin YF. Relationship between plasma leptin levels and nutritional parameters in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (9): A 139.
15. Grekas D, Karamouzis M, Kalevrosoglou I, Kampouris H, Vassiliou S, Tourkantonis A. Plasma leptin concentration in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (9): A 197.
16. Piccoli A. Utilità, potenzialità e uso improprio dell'analisi di bioimpedenza in emodialisi. *Giorn It Nefrol* 2000; 17: 82-93.
17. Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S, Merabet E, Audrain J, Landt M. High-flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1031-5.
18. Wright MJ, Woodrow G, Kendall S, Young G, Brownjohn, Turney JH. The effect of membrane biocompatibility on serum leptin levels in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 276 A.
19. Pertosa G, Manno C, Montinaro V, et al. Terminal Complement Complex (TCC) generation by bioincompatible membranes affects the nutritional status of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 266 A.

Giunto in Redazione il 31.7.2000

Accettato il 6.10.2000

Cardiac arrhythmias and autonomic neuropathy in hemodialysis patients and kidney transplantation recipients

Background: Preexisting arrhythmias during the hemodialysis are frequent. The causes are not completely known. The main triggering factors of arrhythmias are the chronic water, electrolyte, metabolic, endocrine alterations and autonomic neuropathy.

Methods: In this study we examined three groups of subjects: 41 patients on regular hemodialysis treatment, 11 patients submitted to renal transplant for at least 30 months, 41 normal subjects as control group. All the patients were submitted to 24-hour electrocardiographic (ECG) monitoring with spectral analysis of R-R interval, HRV, transducer index was calculated. Cardiac arrhythmias were detected in all the patients.

Results: The 24-hour ECG monitoring of the hemodialysis patients revealed a high incidence of autonomic neuropathy. In particular the reduction of R-R variability and the alteration of the HRV transducer index were demonstrated. Electrocardiographic indices and autonomic neuropathy were not found in normal subjects. The frequency of R-R interval and VLF in renal transplant recipients and in healthy subjects was similar.

Conclusions: The complete absence of autonomic neuropathy observed in the kidney transplant recipients seems to be correlated to the regression of autonomic neuropathy secondary to chronic status. (*Giorn It Nefrol* 2001; 18: 30-41)

KEY WORDS: Hemodialysis, Arrhythmias, Autonomic neuropathy, Kidney transplantation

PAROLE CHIAVE: Emodialisi, Aritmie, Disfunzione nervosa, Trapianto renale

Introduzione

Le aritmie sono eventi frequenti (fino al 70% dei casi) nei pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico, e possono manifestarsi con sintomi cardiaci e vascolari (1). La disfunzione autonoma secondaria alla patologia uremica rappresenta una condizione in grado di favorire l'insorgenza di aritmie anche minacciose (2). La riduzione della variabilità dell'intervallo R-R, indice di squilibrio vago-simpatico, rappresenta un fattore di rischio significativo per morte improvvisa indipendente sia dalla ipertensione del ventricolo sinistro (IVS) sia dalla patologia ischemica (3).

Nel presente studio sono stati valutati gli indici di disfunzione in un gruppo di pazienti in trattamento emodialitico e in un gruppo di trapiantati renali e la loro eventuale correlazione con gli eventi aritmici a rischio.

Pazienti e Metodi

La casistica comprendeva 3 gruppi di soggetti: a) 11 pazienti (4 F e 7 M) di 54,5 ± 6 anni con azotemia dialitica compresa tra 12 e 48 mesi eseguivano tre sedute settimanali in bicapofonato dialisi di 4 ore ciascuna; le concentrazioni del potassio e del calcio nel dialissato

Aritmie a rischio e disautonomia: studio della loro eventuale correlazione in emodializzati e trapiantati

P.L. Bedani¹, I. Scirè Risichella¹, A. Verzola¹, P. Gruppillo², M. Bergami¹, P. Marchi², E. De Paoli Vitali¹, P. Gilli¹

¹ Divisione di Nefrologia

² Servizio di Cardiologia, Area Medica, Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Anna, Ferrara

Cardiac arrhythmias and autonomic neuropathy in hemodialysis patients and kidney transplantation recipients

Background. Threatening arrhythmias during the hemodialysis are frequent. The causes are not completely known. The main triggering factors of arrhythmias are the coronary artery disease, intradialytic electrolyte alterations and uremic autonomic neuropathy.

Methods. In this study we examined three groups of subjects: a) 11 patients on regular hemodialysis treatment; b) 11 patients submitted to renal transplant for at least 36 months; c) 8 normal subjects as control group. All the patients were submitted to 24-hour electrocardiographic (ECG) monitoring with spectral analysis of R-R interval; HRV triangular index was calculated. Cardiac ecocolor-Doppler was done in all the patients.

Results. The 24-hour ECG monitoring of the hemodialysis patients confirmed a high incidence of autonomic neuropathy. In particular, the reduction of R-R variability and the alteration of the HRV triangular index were demonstrated. Electrolyte/acid-base imbalance and secondary hyperparathyroidism did not play a pivotal role as pathogenetic factors predisposing to cardiac arrhythmias. The frequency of SVEB and VEB in renal transplant recipients and in healthy subjects were similar.

Conclusions. The complete absence of dangerous arrhythmias observed in the kidney transplant recipients seems to be correlated to the regression of autonomic neuropathy secondary to uremic status. (*Giorn It Nefrol* 2001; 18: 30-4)

KEY WORDS: Hemodialysis, Arrhythmias, Autonomic neuropathy, Kidney transplantation

PAROLE CHIAVE: Emodialisi, Aritmia, Disautonomia uremica, Trapianto renale

Introduzione

Le aritmie sono eventi frequenti (sino al 76% dei casi) nei pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico, e possono manifestarsi con sintomi cardiaci o vertiginosi (1). La disfunzione autonoma secondaria alla patologia uremica rappresenta una condizione in grado di favorire l'insorgenza di aritmie anche minacciose (2). La riduzione della variabilità dell'intervallo R-R, indice di squilibrio vago-simpatico, rappresenta un fattore di rischio significativo per morte improvvisa indipendente sia dalla ipertrofia del ventricolo sinistro (IVS) sia dalla patologia ischemica (3).

Nel presente studio sono stati valutati gli indici di disautonomia in un gruppo di pazienti in trattamento emodialitico e in un gruppo di trapiantati renali e la loro eventuale correlazione con gli eventi aritmici a rischio.

Pazienti e Metodi

La casistica comprendeva 3 gruppi di soggetti: a) 11 pazienti (4 F e 7 M) di 54.6 ± 6 anni con anzianità dialitica compresa tra 12 e 48 mesi eseguivano tre sedute settimanali in bicarbonato dialisi di 4 ore ciascuna; le concentrazioni del potassio e del calcio nel dialisato