

Curriculum Vitae

INFORMAZIONI PERSONALI

Nome SANTINA
Cognome COTTONE
Recapiti PROMISE, Facoltà di Medicina, UO di Nefrologia e Dialisi pertensione, Policlinico P. Giaccone, 091-6554333
E-mail santina.cottone@unipa.it

FORMAZIONE TITOLI

Nata il 18 Novembre 1995, ha conseguito il Diploma di Maturità Classica.

A.A. 1980/81

Consegue la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Palermo

A.A. 1983/84

Consegue il Diploma di Specializzazione in Diabetologia e Malattie del Ricambio presso l'Università degli Studi di Palermo

1984 - 89

Medico a regime libero-professionale dapprima presso l'Istituto di Clinica Medica e Malattie Cardiovascolari e, successivamente, presso il Centro Ipertensione (Responsabile Prof Giovanni Cerasola) della Clinica Medica Base del Policlinico nell'Università di Palermo, diretti dal Prof GianDomenico Bompiani,

1989

Vincitrice di concorso a posti di Assistente Medico, disciplina di Medicina Generale, nella USL 58, per esclusivo impiego presso il Policlinico Universitario di Palermo.

Ha prestato servizio fino al 15 Maggio 1999 con il ruolo di Medico Dirigente di I livello, con trattamento economico di Aiuto, presso la Divisione di Medicina Interna, Nefrologia con Tecniche Dialitiche ed Ipertensione dell'Istituto di Clinica Medica e Malattie Cardiovascolari, diretti dal Prof Giovanni Cerasola, del Policlinico Universitario di Palermo.

A.A. 1993/94

Consegue il Diploma di Specializzazione in Nefrologia presso l'Università degli Studi di Palermo.

1999

Vincitrice di concorso ad un posto di Ricercatore di Nefrologia (settore Disciplinare F07F) bandito dall'Università degli Studi di Palermo.

2001

Consegue l'**idoneità per il ruolo di Professore associato** di Medicina Interna (MED09) nel concorso di valutazione comparativa bandito dall'Università degli Studi di Genova.

Chiamata dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Palermo nel giugno dello stesso anno, dal 01 Settembre 2001 presta servizio in qualità di Professore associato di Medicina Interna presso il Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Palermo .

Nel settembre 2004 la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Palermo l'ha confermata

in tale ruolo.

Nel settembre **2006**, dopo approvazione della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Palermo, con approvazione del CUN viene posto in essere il passaggio dal SSD MED-09 (Medicina Interna) al **SSD MED-14 (Nefrologia)**.

2005

Le viene attribuita responsabilità di **Dirigente dell'Unità Operativa semplice di "Malattie Renali e Ipertensione "** dell'AOUP Paolo Giaccone di Palermo

2009

Direttore della Scuola di Specializzazione in Nefrologia

2012

Responsabile UO di Nefrologia e Dialisi dell'AOUP Paolo Giaccone di Palermo

2019

Professore Ordinario di Nefrologia

ATTIVITA' DIDATTICA

Dal Marzo 2010 è **Direttore della Scuola di Specializzazione** in Nefrologia dell'Università degli Studi di Palermo. Nel **Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia** della Facoltà di Medicina

dall'anno Accademico **2006-07 ad oggi** svolge l'insegnamento di

- Nefrologia

E' stata Docente nei Corsi di **Dottorato di Ricerca** in

“Malattie Cardiovascolari, Renali e dello Sport” (XIX e XX Ciclo) e di

“Fisiopatologia Clinica, Cardiovascolare e Renale” (XVII e XVIII Ciclo),

con sede presso il Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche dell'Università di Palermo.

Nell'ambito dei Corsi di Dottorato i, svolge anche il ruolo di Tutor di alcuni dei Dottorandi iscritti ai Corsi, guidando, indirizzando e coordinando le differenti attività peculiari del dottorando (svolgimento dei progetti di ricerca, elaborazione dei dati relativi al progetto, tutoraggio dell'attività seminariale periodicamente svolta dai Dottorandi).

RICERCHE FINANZIATE

E' **titolare** dei seguenti Progetti di Ricerca Scientifica con fondi di Ateneo (ex quota 60%):

Anno 2001 – Interazioni tra sistema cardiovascolare, endotelio ed eritropoietina nell'insufficienza renale

Anno 2002 – Peptide natriuretico, fattori endoteliali ed ipertensione arteriosa essenziale: analisi fisiopatologica e clinica

Anno 2003 - Markers di attivazione endoteliale, peptide natriuretico, microalbuminuria ed ipertensione essenziale: analisi fisiopatologica, clinica e terapeutica.

Anno 2004 - Studio delle interrelazioni tra stress ossidativo, disfunzione endoteliale ed infiammazione nell'ipertensione arteriosa essenziale e nell'ipertensione associata ad insufficienza renale cronica

Anno 2005 – Interrelazioni dei marker di stress ossidativo, disfunzione endoteliale ed infiammazione con quelli di cardiopatia ipertrofica nell'ipertensione essenziale e nell'insufficienza renale cronica

Anno 2006 - Valutazione della funzione endoteliale e delle sue relazioni con lo stress ossidativo ed i marker di attivazione endoteliale in paziente con e senza insufficienza renale cronica

Inoltre, è stata responsabile dei seguenti progetti di ricerca:

- “ Evaluation of the influence of chronic AT1 receptor blockade of endothelial dysfunction in essential hypertension “ (2001 - Medical School Grant finanziato dalla Merck Sharp & Dohme U.S.A.)
- CSPP 100A2307 – A 12 month, randomized, open-label, multicenter, study to assess the long term safety of aliskiren in patients with essential hypertension (2004 – Studio Novartis)

Ha partecipato **al Progetto di Ricerca di Rilevante Interesse Nazionale 2004** (COFIN) dal

titolo “Determinanti Genetici ed Endocrino-Metabolici dell'Ipertensione Arteriosa nell'Obesità Addominale: Valutazione dell'Handling Renale del Sodio e degli Effetti del Calo Ponderale”, di cui il Responsabile Scientifico è il Prof Pasquale Strazzullo (Università di Napoli) ed il Responsabile dell'Unità di Ricerca è il Prof Giovanni Cerasola (Università di Palermo).

Nell'ottobre **2007 la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa** ha assegnato alla Prof S.Cottone un **finanziamento pari a 20.000 Euro per la realizzazione del progetto di ricerca** intitolato “Evaluation of the relationship of the biomarkers of oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation with coronary artery disease and calcium score in hypertensive

individuals with and without chronic kidney disease (CKD)”

INCARICHI / CONSULENZE

1999

Vincitrice di concorso ad un posto di Ricercatore di Nefrologia (settore Disciplinare F07F) bandito dall'Università degli Studi di Palermo.

2001

Consegue l'**idoneità per il ruolo di Professore associato** di Medicina Interna (MED09) nel concorso di valutazione comparativa bandito dall'Università degli Studi di Genova.

Chiamata dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Palermo nel giugno dello stesso anno, dal 01 Settembre 2001 presta servizio in qualità di Professore associato di Medicina Interna presso il Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Palermo .

Nel settembre 2004 la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Palermo l'ha confermata

in tale ruolo.

Nel settembre **2006**, dopo approvazione della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Palermo, con approvazione del CUN viene posto in essere il passaggio dal SSD MED-09 (Medicina Interna) al **SSD MED-14 (Nefrologia)**.

ASSOCIAZIONI SCIENTIFICHE

- E' socia della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa
- E' socia della Società Italiana di Nefrologia
- Nell' anno 2001 è stata nominata Clinical Hypertension Specialist della European Society of Hypertension.
- Il 7 Ottobre 2004 il Consiglio Direttivo della Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa l'ha eletta Delegato Regionale per la Sicilia Occidentale
- E' Socio fondatore e Tesoriere della Società Italiana di Nefrocardiologia
- Fa parte del Consiglio Direttivo della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa

PUBBLICAZIONE

S.**Cottone**, L.Grasso,G.D'Ignoto, et Al

Captopril versus Enalapril: a comparison of 24 hours humoral and hypotensive effects

Boll Soc Ital Biol Sper 1987, 9: 803

G.Cerasola, S.**Cottone**,G.Mercadante et Al

Captopril test and hypertension: effects of converting enzyme inhibition on renal vein ratio

Current Therapeutic Research 1987, 2: 42

G.Cerasola, S.**Cottone**, G.D'Ignoto, L.Grasso et Al

Role of epinephrine in the development of essential hypertension

Journal of Clinical Hypertension 1987, 4: 67

G.Cerasola, S.**Cottone**, G.D'Ignoto, et Al

Il trattamento con calcio-antagonisti della cardiopatia ipertrofico-ipertensiva. Felodipina: risultati preliminari

Rivista Ospedaliera, 1987, 11: 141

G.Cerasola, S.**Cottone**, G.D'Ignoto et Al

Sympathetic activity in borderline and established hypertension in the elderly

Journal of Hypertension, 1988, 6 (Suppl 1): S55

G.Cerasola e S.**Cottone**

Terapia personalizzata dell'ipertensione arteriosa: problemi di attuazione clinica

Cardiologia 1988, 33: 25

G.Cerasola, **S.Cottone**, MT Mangano, G.D'Ignoto, et Al

Effects of felodipine on natriuresis, atrial natriuretic factor, the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure in essential hypertension

Clinical Therapeutics 1988, 10: 6

G.Cerasola, S.Verga, **S.Cottone**, M.Donatelli et Al

Correlazione tra parametri endocrino-metabolici e pressione arteriosa nell'obesità

Cardiologia 1988, 33: 147

GD Bompiani, G.Cerasola, ML Morici, M.Condorelli, B.Trimarco, N.DeLuca, G.Leonetti, L.Sampieri, C.Cuspidi, **S.Cottone**, G.D'Ignoto

Effects of moderate low-sodium/high-potassium diet on essential hypertension: results of a cooperative study

Clinical Pharmacol Ther Toxicol 1988, 7: 89

G.Cerasola, **S.Cottone**, MT Mangano, et Al

Studio degli effetti acuti e cronici della felodipina su pressione arteriosa, natriuresi, fattore natriuretico atriale e sistema RAA nell'ipertensione arteriosa essenziale

Terapia Moderna 1988, 2 (2): 1

G.Cerasola, **S.Cottone**, G.D'Ignoto, L.Grasso, MB Carone:

Epinephrine and norepinephrine pattern in elderly patients with borderline and established hypertension

Clinical and Experimental Hypertension 1989, 371: 11

S.Cottone, MT Mangano, MA Fulantelli, et Al:

Treatment of malignant hypertension with an angiotensin converting enzyme inhibitor

Clinical Therapeutics 1989, 11 (4): 511

G.Cerasola, **S.Cottone**, G.D'Ignoto et Al

Microalbuminuria as predictor of cardiovascular damage in essential hypertension

Journal of Hypertension 1989, 7: 332

G.Cerasola, G.D'Ignoto, L.Grasso, **S.Cottone**, et Al:

Correlation between blood pressure measurements and cardiovascular damage in essential hypertension

Adv.Vascular Pathology 1989: 907 ; Elsevier Science Publ.

G.Cerasola, **S.Cottone**, G.D'Ignoto, et Al:

Microalbuminuria marker precoce delle alterazioni renali e cardiovascolari nell'ipertensione essenziale

Aula Medica 1989, II: 1163

S.Cottone, MA Fulantelli, G.Giuntini, MT Mangano, G.Cerasola:

Utilità del test al Captopril nello screening della stenosi dell'arteria renale e del rene piccolo congenito nell'ipertensione arteriosa

Recenti Progressi in Medicina 1990, 81 (9): 581

G.Cerasola, **S.Cottone**, G.D'Ignoto et Al:

Microalbuminuria, precoce marker delle modificazioni renali nell'ipertensione essenziale

Annali Ital. Medicina Interna 1990, V (3): 180

G.Cerasola, **S.Cottone**, E.Nardi et Al:

Reversal of cardiac hypertrophy and left ventricular function with calcium antagonist Felodipine in hypertensive patients

J. Human Hypertension, 1990, 4: 703

Cerasola G., **Cottone S.**

Effetti emodinamici degli ACE-inibitori

"ACE-inibizione Oggi" - Palermo, aprile 1990, Atti : 45

Cerasola G., **Cottone S.**

Iipertensione arteriosa, endotelio ed alterazioni vascolari

Atti Giornate Cardiologiche Siciliane 1991 (Relazioni)

Cerasola G., D'Ignoto G., **Cottone S.**et Al:

Blood pressure pattern importance in the development of left ventricular hypertrophy in hypertension

Giornale Ital. di Cardiologia 1991, 21 (4): 389

Cerasola G., **Cottone S.**, Nardi E.

Cuore ed ipertensione arteriosa. Attualità fisiopatologiche e cliniche

Giornale di Clin. Med.1992, LXXIII: 3-22

Cottone S., Cerasola G.

Microalbuminuria fractional clearance and early renal permselectivity changes in essential hypertension

Am. J Nephrol. 1992, 12(5): 326

G.Cerasola, **S.Cottone**, G.D'Ignoto et Al:

Microalbuminuria points out early renal and cardiovascular changes in essential hypertension

Revista Latina de Cardiologia 1992, 1 (13): 3

S.Cottone, G. Mercadante, A.Contorno e G.Cerasola:

Screening for congenital renovascular hypoplasia and renal artery stenosis by acute converting enzyme inhibition

Nephron 1993, 63: 54

S.Cottone, A.Contorno, E.Nardi,C Zagarrigo, N.Panepinto,M Mangano e G.Cerasola:

Prevalenza della microalbuminuria nell'ipertensione essenziale recentemente diagnosticata Cardiologia 1993, 38 (11): 733

S.Cottone, A.Vadalà, A.Contorno e G.Cerasola:

The renal functional reserve in recently diagnosed essential hypertension

Clinical Nephrology; 1994, 4 (41) : 219

G.Cerasola, **S.Cottone**

Metodi attuali di valutazione clinica dell'ipertensione nefrovascolare

Minerva Angiologica, 19, 2 (Suppl.1) 1994: 103

M.LiVecchi, A.Ferrantelli, **S.Cottone**,G.Visconti et Al

La diagnostica immunologica nelle glomerulonefriti rapidamente progressive

73rd Course Advances in Emergency Medicine, International School of Medical Sciences; Erice, Aprile 1994 ; Atti : 168

S.Cottone, N.Panepinto, A.Vadalà, et al

Sympathetic overactivity and 24-hour blood pressure pattern in hypertensives with chronic renal failure

Renal Failure 1995, 17(6): 751

G.Cerasola, **S.Cottone**

I grandi trials antipertensivi nell'anziano

Farmaci 1995, 19:23

S.Cottone (participating investigator of Urapidil Italian Study Group)

Addition of urapidil or metoprolol to the treatment of hypertensive non responders to nifedipine monotherapy: efficacy and metabolic effects

Blood Pressure 1995, 4(sup 3):38

G.Cerasola, **S.Cottone** et al

White coat hypertension and cardiovascular risk

J Cardiovascular Risk 1995, 2(6):545

S.Cottone in collaborazione con The TATCH Study Group

Antihypertensive efficacy of transdermal clonidine evaluated by sphygmomanometric and ambulatory blood pressure : The TATCH Study

High Blood Pressure 1996, 5:13

G.Cerasola, **S.Cottone** et al

Microalbuminuria blood pressure and cardiovascular changes in essential hypertension

Journal of Hypertension 1996, 14:915

G.Cerasola, G.Mulè, **S.Cottone** et al

Relationship between Microalbuminuria blood pressure and cardiovascular changes in essential hypertension

Contrib Nephrol 1996, 119:

G.Cerasola, **S.Cottone**

Microalbuminuria as a marker of vascular damage in hypertension: influence of blood pressure and metabolic pattern

Nutr.Metab.Cardiov.Diseases 1997, 7:92

G.Cerasola, E.Nardi, **S.Cottone** et al

Influence of the calcium-antagonist amlodipine on left ventricular mass and function in patients with essential hypertension

Clin Drug Invest 1997, 13:17

G.Cerasola, M.LiVecchi, G.Mulè, **S.Cottone** et al

Role of renin-angiotensin-aldosterone system and of sympathetic activity in arterial hypertension associated with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)

Contrib Nephrol 1997, 122:22

G.Cerasola e **S.Cottone**

Microalbuminuria in essential hypertension

International Angiology 1997, 16 (supl 1 to issue 3): 14

S.Cottone, A.Vadalà, MC Vella et al

Comparison of tumor necrosis factor and endothelin-1 between essential and renal hypertensives

J Human Hypertension 1998, 12: 351

S.Cottone, MC Vella, A.Vadalà et al

Influence of vascular load on plasma endothelin-1, cytokines and catecholamine levels in essential hypertensives

Blood Pressure 1998, 7:144

S.Cottone, A.Vadalà , MC Vella et al

Changes of plasma endothelin and growth factor levels, and of left ventricular mass, after chronic AT1 receptor blockade in human hypertension

Am. J Hypertension 1998, 11:548

G.Cerasola, M.LiVecchi, G.Mulè, **S.Cottone** et al

Sympathetic activity and blood pressure pattern in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

hypertensives

Am J Nephrol 1998, 18:391

G.Cerasola, G.Mulè, A.Caiolo, **S.Cottone** et al

Acute effects of nifedipine on left ventricular diastolic function in hypertensive patients. Influence of

sympathetic activation

High Blood Pressure 1999, 8: 199

S.Cottone, A.Vadalà , MT Mangano, MC Vella, AL Neri, et al

Endothelium-derived factors in microalbuminuric and nonmicroalbuminuric essential hypertensives

American Journal of Hypertension 2000, 13: 172

S.Cottone

Microalbuminuria: implicazioni cardiovascolari e renali

Iperensione e Prevenzione Cardiovascolare 2001, 8 (1): 29

G.Mulè, E. Nardi, G.Andronico, **S.Cottone**,F.Raspanti, G.Piazza,V.Volpe, D.Ferrara, e G.Cerasola

Relationship between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension

Blood Pressure Monitoring 2001, 6: 115

G.Andronico, **S.Cottone**, MT Mangano, et al

Insulin, renin-aldosterone system and blood pressure in obese people

Int J Obes Relat Metab Disord 2001, 25 (2): 239

S. Cottone, G. Mulè, A. Vadalà e G.Cerasola et al

Amplified biochemical activation of endothelial function in hypertension associated with moderate to severe renal failure

J of Nephrology 2002, 6: 347

Mule G, Caimi G, **Cottone S**, Nardi E, Andronico G, Piazza G, Volpe V, Federico MR, Cerasola G.

Value of home blood pressures as predictor of target organ damage in mild arterial hypertension.

J Cardiovasc Risk 2002 9:123-129

G. Mulè , E. Nardi ,**S. Cottone** , et al

Relationships between ambulatory white coat effect and left ventricular mass in arterial hypertension

Am J Hypert 2003, 16, 498

Mulè G, Nardi E, G. Andronico, **Cottone S**, et al

Pulsatile and steady 24 hour blood pressure components as determinants of left ventricular mass in young and middle aged essential hypertensives

J Hum Hyper 2003, 17, 231

R.Riccobene, **S.Cottone**

Influenza dell'eritropoietinaesogena sull'attività autocrina endoteliale e sukl pattern pressorio nell'insufficienza renale cronica

Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare, 2003, 10 (4): 158

S. Cottone

Ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica e nefroprotezione.

Collana Monografica 2003, vol 12, pp 5-62 ; EDIMES Edizioni Internazionali, Pavia

G. Cerasola, G. Mulè, E.Nardi, **S.Cottone**, G. Andronico et al

Usefulness of microalbuminuria in cardiovascular risk stratification of essential hypertensive patients

Nephron Clin Pract 2004, 96: c123

G. Mulè, **S.Cottone**, A.Vadalà, V.Volpe et al

Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients

J Internal Med 2004, 256: 22

G. Mulè, E.Nardi, **S.Cottone**, et al

Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage

J Internal Medicine 2005; 257: 503–513

M.Guarneri, M.C.Lorito, R.Arsena, A.Palermo, C.Briolotta, **S.Cottone**, G.Cerasola

Correlazione di un marker di stress ossidativo con gli indici di disfunzione endoteliale in pazienti con ipertensione essenziale

Nefrologia, Dialisi e Trapianto 2005, pp 152–154;

Atti VI Congresso Interregionale SIN, Caserta 7-9 Ottobre 2005; Cuzzolin Editore, Napoli ISBN 88 87998 42 6

R.Arsena, F.Vaccaro, M.Guarneri, F.Incalcaterra, F.Raspanti, **S.Cottone**, G.Cerasola

Valutazione dello stress ossidativo in pazienti ipertesi sottoposti a trapianto renale

Nefrologia, Dialisi e Trapianto 2005, pp 161–163;

Atti VI Congresso Interregionale SIN, Caserta 7-9 Ottobre 2005; Cuzzolin Editore, Napoli ISBN 88 87998 42 6

C.Briolotta, M.Guarneri, R.Arsena, M.C.Lorito, F.Incalcaterra, A.Palermo, R.Riccobene, F.Vaccaro, **S.Cottone**, G.Cerasola

Il controllo pressorio nell'insufficienza renale cronica. Valutazione mediante ABPM

Nefrologia, Dialisi e Trapianto 2005, pp 176–178;

Atti VI Congresso Interregionale SIN, Caserta 7-9 Ottobre 2005; Cuzzolin Editore, Napoli ISBN 88 87998 42 6

A.Palermo, F.Vaccaro, F.Incalcaterra, F.Raspanti, B.Buscemi, **S.Cottone**, G.Cerasola

Infiammazione e stress ossidativi: confronto tra pazienti con insufficienza renale cronica e pazienti sottoposti a trapianto renale

Nefrologia, Dialisi e Trapianto 2005, pp 182–184;

Atti VI Congresso Interregionale SIN, Caserta 7-9 Ottobre 2005; Cuzzolin Editore, Napoli ISBN 88 87998 42 6

Cottone S, Palermo A, Vaccaro F, Vadala A, Buscemi B, Cerasola G.

Oxidative stress and inflammation in long-term renal transplanted hypertensives.

Clin Nephrol. 2006 Jul;66(1):32-8.

**Mule G, Cottone S, Nardi E, Andronico G, Cerasola G.
Related Articles, Links**

Metabolic syndrome in subjects with essential hypertension: relationships with subclinical cardiovascular and renal damage.

Minerva Cardioangiol. 2006 Apr;54(2):173-94. Review.

Cottone S, Palermo A, Vaccaro F, Raspanti F, Buscemi B, Incalcaterra F, Cerasola G.

In renal transplanted patients inflammation and oxidative

stress are interrelated.

Transplant Proc. 2006 May;38(4):1026-30.

Cottone S, Mule G, Nardi E, Vadala A, Guarneri M, Briolotta C, Arsena R, Palermo A, Riccobene R, Cerasola G.

Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial activation in essential hypertension.

Am J Hypertens. 2006 Mar;19(3):313-8.

Mule G, Cottone S, Mongiovi R, Cusimano P, Mezzatesta G, Seddio G, Volpe V, Nardi E, Andronico G, Piazza G, Cerasola G.

Influence of the metabolic syndrome on aortic stiffness in never treated hypertensive patients.

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2006 Jan;16(1):54-9.

Noto D, Cottone S, Baldassare Cefalù A, Vadalà A, Barbagallo CM, Rizzo M, Pernice V, Minà M, Fayer F,

Cerasola G, Notarbartolo A, Rocco Averna M.

Interleukin 6 plasma levels predict with high sensitivity and specificity coronary stenosis detected by coronary angiography.

Thromb Haemost. 2007 Dec;98(6):1362-7

Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Palermo A, Incalcaterra F, Giandalia ME, Cerasola G.

Impact of the metabolic syndrome on total arterial compliance in essential hypertension patients.

J Cardiometab Syndr. 2007 Spring;2(2):84-90.

Nardi E, Cottone S, Mule G, Palermo A, Cusimano P, Cerasola G.

Influence of chronic renal insufficiency on left ventricular diastolic function in hypertensives without left ventricular hypertrophy.

J Nephrol. 2007 May-Jun;20(3):320-8

Vaccaro F, Mule G, Cottone S, Soresi M, Giannitrapani L,

Vadala A, Sparacino V, Calabrese S, Picone FP, Montalto G, Cerasola G.

Circulating levels of adhesion molecules in chronic kidney disease correlate with the stage of renal disease and with C-reactive protein.

Arch Med Res. 2007 Jul;38(5):534-8.

Buscemi S, Verga S, Cottone S, Andronico G, D'Orio L, Mannino V, Panzavecchia D, Vitale F, Cerasola G.

Favorable clinical heart and bone effects of anti-thyroid drug therapy in endogenous subclinical hyperthyroidism.

J Endocrinol Invest. 2007 Mar;30(3):230-5.

Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Incalcaterra F, Palermo A, Giandalia M, Geraci C, Buscemi S, Cerasola G.

Metabolic syndrome in subjects with white-coat hypertension: impact on left ventricular structure and function.

J Hum Hypertens. 2007 Nov;21(11):854-60. 2007 May 31

Epub ahead of print

Cottone S, Nardi E, Mule G, Vadala A, Lorito MC, Riccobene R, Palermo A, Arsena R, Guarneri M, Cerasola G.

Association between biomarkers of inflammation and left ventricular hypertrophy in moderate chronic kidney disease.

Clin Nephrol. 2007 Apr;67(4):209-16.

Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Incalcaterra F, Palermo A, Giandalia ME, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G.

Relationship of metabolic syndrome with pulse pressure in patients with essential hypertension.

Am J Hypertens. 2007 Feb;20(2):197-203.

Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Incalcaterra F, Ester Giandalia M, Palermo A, Mezzatesta G, Cerasola G.

Impact of metabolic syndrome on left ventricular mass in

overweight and obese hypertensive subjects.

Int J Cardiol. 2007 Oct 18;121(3):267-75. Epub 2007 Jan 29.

Cottone S, Mule G, Nardi E, Vadala A, Lorito MC, Guarneri M, Arsena R, Palermo A, Cerasola G.

C-reactive protein and intercellular adhesion molecule-1 are stronger predictors of oxidant stress than blood pressure in established hypertension.

J Hypertens. 2007 Feb;25(2):423-8.

Cottone S, Palermo A, Vaccaro F, Mule G, Guarneri M, Arsena R, Vadala A, Cerasola G.

Inflammation and endothelial activation are linked to renal function in long-term kidney transplantation.

Transpl Int. 2007 Jan;20(1):82-7.

Cottone S, Mule G, Nardi E, Lorito MC, Guarneri M, Arsena R, Briolotta C, Vadala A, Cerasola G.

Microalbuminuria and early endothelial activation in

essential hypertension.

J Hum Hypertens. 2007 Feb;21(2):167-72.

Palermo A, Mulè G, Vadalà A, Vaccaro F, Guarneri M, Arsenà R, Briolotta C, Cerasola G,

Cottone S.

Relationship of transforming growth factor-beta1 with tumour necrosis factor-alpha and endothelial activation in patients with stable renal transplantation

Nephrology 2008, 13: 164-170

Mulè G, Cottone S, Cusimano P, Incalcaterra F, Giandalia M, Costanzo M, Nardi E, Palermo A, Geraci C, Costa R, Cerasola G.

Inverse relationship between ambulatory arterial stiffness index and glomerular filtration rate in arterial hypertension.

Am J Hypertens. 2008 Jan;21(1):35-40.

Cottone S, Cerasola G

Oxidative stress, inflammation and endothelial biomarkers in arterial hypertension. (Review)

**Cottone S., Lorito MC , Riccobene R., Nardi E., Mulè G.,
Buscemi S., Geraci C., Guarneri M.,**

Arsena R., Cerasola G.

Oxidative Stress, Inflammation, and Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure

Journal of Nephrology, 2008 , Mar-Apr;21(2):175-9.

Palermo A, Mulè G, Guarneri M, Arsena R, Riccobene R, Lorito MC, Vaccaro F, Cerasola G, **Cottone S.**

Parathyroid hormone is inversely related to endothelin-1 in patients on haemodialysis.

Nephrology (Carlton). 2008 Jun 1. [Epub ahead of print]

Cerasola G, Mulè G, Cottone S , Nardi E, Cusimano P

Hypertension, microalbuminuria and renal dysfunction. The REDHY (REnal Dysfunction in HYpertension) study

Journal of Nephrology, 2008 , May-Jun;21(3):368-73.

Mulè G, Nardi E, Cusimano P, **Cottone S**, Seddio G, Geraci C, Palermo A, Andronico G, Cerasola G. Plasma Aldosterone and Its Relationships With Left Ventricular Mass in Essential Hypertensive Patients With the Metabolic Syndrome

Am J Hypertens. 2008 Jun 26. [Epub ahead of print]

Mulè G, Cusimano P, Nardi E, **Cottone S**, Geraci C, Palermo A, Costanzo M, Foraci AC, Cerasola G. Relationships between metabolic syndrome and left ventricular mass in hypertensive patients: does sex matter?

J Hum Hypertens. 2008 Nov;22(11):788-95; 2008 Jul 3. [Epub ahead of print]

Buscemi S, Verga S, **Cottone S**, Azzolina V, Buscemi B, Gioia D, Cerasola G.

Glycaemic variability and inflammation in subjects with metabolic syndrome.

Acta Diabetol. 2008 Sep 26. [Epub ahead of print]

Cottone S, Mulè G, Guarneri M, Palermo A, Lorito MC, Riccobene R, Arsena R, Vaccaro F, Vadalà A, Nardi E, Cusimano P, Cerasola G.

Endothelin-1 and F2-isoprostane relate to and predict renal dysfunction in hypertensive patients.

Nephrol Dial Transplant. 2008 Sep 4. [Epub ahead of print]

Cerasola G, Guarneri M, Cottone S.

Inflammation, oxidative stress and kidney function in arterial hypertension.

G Ital Nefrol. 2009 Jul-Aug;26 Suppl 46:8-13. Italian.

Mulè G, Cottone S, Cusimano P, Riccobene R, Palermo A, Geraci C, Nardi E, Bellavia T, Foraci AC, Cerasola G.

The association of microalbuminuria with aortic stiffness is independent of C-reactive protein in essential hypertension.

Am J Hypertens. 2009 Oct;22(10):1041-7. doi: 10.1038/ajh.2009.132. Epub 2009 Jul 23.

Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G.

Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease.

J Hypertens. 2009 Mar;27(3):633-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283220ecd

Buscemi S, Verga S, Tranchina MR, Cottone S, Cerasola G Effects of hypocaloric very-low-carbohydrate diet vs. Mediterranean diet on endothelial function in obese women.

Eur J Clin Invest. 2009 May;39(5):339-47. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02091.x

Volpe M, Rosei EA, Ambrosioni E, Cottone S, Cuspidi C, Borghi C, De Luca N, Fallo F, Ferri C, Morganti A, Muiesan ML, Sarzani R, Sechi L, Virdis A, Tocci G, Trimarco B, Filippi A, Mancia G.

2012 Consensus Document of the Italian Society of Hypertension (SIIA): Strategies to Improve Blood Pressure Control in Italy : From Global Cardiovascular Risk Stratification to Combination Therapy.

High Blood Press Cardiovasc Prev. 2013 Mar;20(1):45-52. doi: 10.1007/s40292-013-0007-2. Epub 2013 Mar 28.

Guarneri M, Geraci C, Incalcaterra F, Arsena R, Mulè G, Vaccaro F, Luna C, Cerasola G, Cottone S.

Subclinical atherosclerosis and fetuin-A plasma levels in essential hypertensive patients.

Hypertens Res. 2013 Feb;36(2):129-33. doi: 10.1038/hr.2012.136. Epub 2012 Sep 13.

Rossi GP, Seccia TM, Gallina V, Muiesan ML, Leoni L, Pengo M, Ragazzo F, Caielli P, Belfiore A, Bernini G, Cipollone F, Cottone S, Ferri C, Giacchetti G, Grassi G, Letizia C, Maccario M, Olivieri O, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Sechi L, Volpe M, Mantero F, Morganti A, Pessina AC.

Prospective appraisal of the prevalence of primary aldosteronism in hypertensive patients presenting with atrial flutter or fibrillation (PAPPHY Study): rationale and study design.

J Hum Hypertens. 2013 Mar;27(3):158-63. doi: 10.1038/jhh.2012.21. Epub 2012 Jun 21.

Mulè G, Nardi E, Costanzo M, Mogavero M, Guarino L, Viola T, Vario MG, Cacciatore V, Andronico G, Cerasola G, Cottone S.

Absence of an independent association between serum uric acid and left ventricular mass in Caucasian hypertensive women and men.

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Apr 9. [Epub ahead of print]

Volpe M, Rosei EA, Ambrosioni E, Cottone S, Cuspidi C, Borghi C, De Luca N, Fallo F, Ferri C, Mancia G, Morganti A, Muiesan ML, Sarzani R, Sechi L, Tocci G, Virdis A.

Renal artery denervation for treating resistant hypertension : definition of the disease, patient selection and description of the procedure.

High Blood Press Cardiovasc Prev. 2012 Dec;19(4):237-44. doi: 10.1007/BF03297636. Epub 2013 Feb 19.

Volpe M, Ambrosioni E, Borghi C, Cottone S, Cuspidi C, De Luca N, Fallo F, Ferri C, Morganti A, Muiesan ML, Sarzani R, Sechi L, Virdis A, Tocci G, Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Filippi A, Mancia G; Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa.

[Strategies for improving blood pressure control in Italy: from global cardiovascular risk stratification to combination therapy. 2012 Position paper of the Italian Society of Hypertension].

G Ital Cardiol (Rome). 2012 Dec;13(12):853-60. doi: 10.1714/1188.13170. Italian.

Volpe M, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cottone S, Cuspidi C, Borghi C, De Luca N, Fallo F, Ferri C, Mancia G, Morganti A, Muiesan ML, Sarzani R, Sechi L, Tocci G, Virdis A; Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa.

Renal denervation for the treatment of resistant hypertension: definition, patient selection and description of the procedure. 2012 Position paper of the Italian Society of Hypertension.

G Ital Cardiol (Rome). 2012 Dec;13(12):846-52. doi: 10.1714/1188.13169. Italian.

Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G.

Impact of type 2 diabetes on left ventricular geometry and diastolic function in hypertensive patients with chronic kidney disease.

J Hum Hypertens. 2011 Mar;25(3):144-51. doi: 10.1038/jhh.2010.96. Epub 2010 Oct 14.

Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cottone S.

Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review.

J Nephrol. 2011 Jan-Feb;24(1):1-10. Review

Cerasola G, Cottone S, Mulè G.

The progressive pathway of microalbuminuria: from early marker of renal damage to strong cardiovascular risk predictor.

J Hypertens. 2010 Dec;28(12):2357-69. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833ec377. Review.

Mulè G, Cottone S, Cusimano P, Palermo A, Geraci C, Nardi E, Castiglia A, Costanzo M, Cerasola G.

Unfavourable interaction of microalbuminuria and mildly reduced creatinine clearance on aortic stiffness in essential hypertension.

Int J Cardiol. 2010 Nov 19;145(2):372-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.047. Epub 2010 Mar 12.

Cottone S, Palermo A, Arsena R, Riccobene R, Guarneri M, Mulè G, Tornese F, Altieri C, Vaccaro F, Previti A, Cerasola G.

Relationship of fetuin-A with glomerular filtration rate and endothelial dysfunction in moderate-severe chronic kidney disease.

J Nephrol. 2010 Jan-Feb;23(1):62-9

Mulè G, Cottone S.

Resistin: a new marker of cardiorenal risk?

Am J Hypertens. 2010 Jun;23(6):585. doi: 10.1038/ajh.2010.53.

Cerasola G, Nardi E, Mulè G, Palermo A, Cusimano P, Guarneri M, Arsena R, Giammarresi G, Carola Foraci A, Cottone S.

Left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate reduction of renal function.

Nephrology (Carlton). 2010 Mar;15(2):203-10. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01178.x

Cerasola G, Mulè G, Nardi E, Cusimano P, Palermo A, Arsena R, Guarneri M, Geraci C, Cottone S.

Clinical correlates of renal dysfunction in hypertensive patients without cardiovascular complications: the REDHY study.

J Hum Hypertens. 2010 Jan;24(1):44-50. doi: 10.1038/jhh.2009.41. Epub

Cerasola G, Guarneri M, Cottone S.

Inflammation, oxidative stress and kidney function in arterial hypertension.

G Ital Nefrol. 2009 Jul-Aug;26 Suppl 46:8-13. Italian.

Mulè G, Cottone S, Cusimano P, Riccobene R, Palermo A, Geraci C, Nardi E, Bellavia T, Foraci AC, Cerasola G.

The association of microalbuminuria with aortic stiffness is independent of C-reactive protein in essential hypertension.

Am J Hypertens. 2009 Oct;22(10):1041-7. doi: 10.1038/ajh.2009.132. Epub 2009 Jul 23.

Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G.

Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease.

J Hypertens. 2009 Mar;27(3):633-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283220ecd

Buscemi S, Verga S, Tranchina MR, Cottone S, Cerasola G Effects of hypocaloric very-low-carbohydrate diet vs. Mediterranean diet on endothelial function in obese women.

Eur J Clin Invest. 2009 May;39(5):339-47. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02091.x

AMBITI DI RICERCA

MICROALBUMINURIA

Un capitolo di particolare rilievo, per completezza e continuità, è costituito dai numerosi studi iniziati nella seconda metà degli anni '80 e condotti sino ad oggi, sulla Microalbuminuria, considerata un marker precoce delle modificazioni glomerulari e del danno renale associato all'ipertensione arteriosa .

In un primo studio pubblicato nel **1989 (Journal of Hypertension)** è stata evidenziata una correlazione positiva dei valori pressori medi delle 24 ore, sia sistolici che diastolici, con la microalbuminuria e con la clearance della creatinina. Inoltre, in studi successivi, la microalbuminuria è risultata statisticamente correlata con i parametri ecocardiografici relativi alla massa ventricolare sinistra (**Ann. Ital.Med.Interna 1990; American J. Hypertension 1990**).

Successivamente, è stato dimostrato che l'escrezione urinaria di proteine, in un particolare sottogruppo di pazienti affetti da ipertensione essenziale, subisce un precoce incremento, superando il range di normalità seppure nei limiti della definizione di microalbuminuria.

Tale comportamento sembra caratterizzare i pazienti ipertesi con marcata familiarità per malattie cardiovascolari e con più elevati valori di velocità di filtrazione glomerulare (**Journal of Hypertension, 1990; Revista Latina de Cardiologia, 1992**).

Mediante lo studio della clearance frazionata della microalbuminuria è stato, poi, verificato se l'incremento di quest'ultima, osservato in pazienti ipertesi ed esenti da nefropatia clinica, potesse essere secondario a modificazioni precoci dell'emodinamica renale ovvero ad alterazioni strutturali glomerulari.

E' stato pertanto evidenziato che nell'ipertensione essenziale, anche di recente riscontro clinico, sono presenti alterazioni della permeabilità glomerulare indotte da modificazioni della membrana basale glomerulare (**American J. Nephrology, 1992**).

Infine, uno studio epidemiologico condotto in un'ampio gruppo di pazienti affetti da ipertensione essenziale di recente insorgenza, ha consentito di rilevare una prevalenza di microalbuminuria pari al 37% (**Cardiologia, 1993**). Tuttavia, più recentemente, attraverso i dati dello Studio REDHY è stato possibile osservare su una popolazione costituita da 1856 pazienti affetti da ipertensione arteriosa una prevalenza di microalbuminuria pari al 22.7%, mentre la proteinuria era presente nel 0.7% della popolazione osservata (**J. Nephrology, 2008:21(3)**)

Uno studio condotto su una popolazione di 383 pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale, appartenenti alla medesima etnia, stratificati in tre sottogruppi in relazione ai valori di microalbuminuria (minore di 11, tra 11 e 20, maggiore di 20 mcg/min), ha permesso di osservare una elevata prevalenza di microalbuminuria >20 mcg/min (27%) .

Nel gruppo di pazienti con microalbuminuria > 20 è stata evidenziata un'elevata prevalenza di retinopatia ipertensiva (69%) e di ipertrofia ventricolare sinistra (55%); inoltre, la microalbuminuria

è apparsa statisticamente correlata con la creatininemia (**Journal of Hypertension, 1996**).

Nel 2000 sono stati pubblicati i risultati di uno studio focalizzato sulle più nuove ricerche relative alla fisiopatologia dell'endotelio.

In circa 100 soggetti affetti da ipertensione arteriosa, differenziati in microalbuminurici e non microalbuminurici, sono stati dosati alcuni fattori plasmatici di origine endoteliale.

E' stato, quindi, dimostrato che i pazienti microalbuminurici erano caratterizzati da più elevati livelli plasmatici di endotelina-1 e di basic Fibroblast Growth Factor (bFGF); inoltre, la microalbuminuria risultava positivamente correlata sia con l'endotelina che con il bFGF.

Questi dati sembravano confermare l'esistenza di una connessione tra microalbuminuria e modificazioni dell'endotelio sistemico e renale (**American Journal of Hypertension, 2000**).

Il ruolo della microalbuminuria quale fattore di rischio cardiovascolare o marker di danno renale

è stato sancito dall' introduzione nelle Linee-guida delle due maggiori Società scientifiche

per le malattie cardiovascolari .

Risulta, pertanto, in linea con i suggerimenti delle Società scientifiche , quanto dimostrato con le pubblicazioni degli anni più recenti, che hanno costituito l'evoluzione naturale e la progressione del filo conduttore caratterizzante l'attività di ricerca scientifica della Prof. Cottone.

Risulta essere di rilievo uno studio condotto su oltre 300 pazienti affetti da ipertensione primaria e con normale funzione renale (**Nephron Clin Pract 2004**), sull'utilità della MAU nella stratificazione del rischio cardiovascolare. In questo studio viene dimostrato che, introducendo la MAU tra i fattori di rischio cardiovascolare normalmente utilizzati per la definizione di quest'ultimo, si determina la necessità di riclassificare il rischio globale dei pazienti ipertesi, ottenendo un incremento di circa il 20% dei pazienti ad alto rischio.

Questa considerazione è confortata anche dai numerosi studi volti ad analizzare ed evidenziare lo stretto legame tra MAU, processo aterosclerotico e rischio cardiovascolare e renale.

Più recentemente, in uno studio condotto su pazienti affetti da ipertensione primaria e normale funzione renale, distinti in microalbuminurici e non microalbuminurici, è stato dimostrato come gli ipertesi microalbuminurici fossero caratterizzati da maggiori livelli plasmatici dei marker di attivazione endoteliale ICAM-1 e VCAM-1, indici di attivazione del processo aterogeno, rispetto ai pazienti non microalbuminurici. Inoltre, dato ancora più interessante, il confronto fra pazienti ipertesi non microalbuminurici e soggetti sani di controllo dimostrava differenze statisticamente significative tra microalbuminuria (9 vs 6.3 mcg/min), ICAM-1 e VCAM-1. Ciò che mostra come già a valori di MAU inferiori a 20 mcg/min sia presente uno stato di attivazione endoteliale in senso aterogeno (**J. Human Hypertens 2007**).

Questi risultati hanno rafforzato l'ipotesi avanzata da Klausen circa l'utilità di rivedere la definizione ed il valore soglia della microalbuminuria.

La rigidità dei vasi arteriosi di grosso calibro svolge un ruolo di rilievo nella fisiopatologia delle malattie cardiovascolari, pertanto sono stati sviluppati svariati metodi per la valutazione della compliance arteriosa. La misurazione della Pulse Wave Velocity (PWV) è tra i metodi più diffusi ed il principio su cui si basa è costituito dal fatto che l'onda pulsatoria percorre l'albero vascolare ad una velocità che dipende dall'elasticità della parete arteriosa. Pertanto, più spessa è la parete vascolare, quindi meno elastica, maggiore è la velocità dell'onda. L'aumentata PWV è associata con l'aterosclerosi subclinica ed è considerata quale predittore della prognosi cardiovascolare sia nei pazienti con ipertensione primaria sia nei pazienti nefropatici. Nell'ambito degli studi sui rapporti tra aumentata rigidità arteriosa, malattia aterosclerotica e danno renale, trovano una collocazione anche quelli riguardanti la microalbuminuria. La MAU, infatti, considerata oltre che un marker di nefropatia e di rischio cardiovascolare anche un indice di alterazione endoteliale sistemica, in uno studio condotto su pazienti ipertesi con normale funzione renale, è risultata associata con una più elevata PWV carotido-femorale (**J Int Med 2004**). Ciò che dimostra che la MAU può anche rappresentare un marcatore renale precoce di alterata funzione vascolare sistemica.

Funzione Endoteliale, Stress Ossidativo ed Infiammazione

NELLE NEFROPATIE CRONICHE E NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'interesse per la fisiopatologia renale e cardiovascolare ha trovato un naturale obiettivo e comune denominatore nell'analisi della fisiopatologia dell'endotelio. Infatti, stress ossidativi, disfunzione endoteliale ed infiammazione vengono ritenuti, oggi, i principali momenti fisiopatologici dello sviluppo della malattia aterosclerotica che interessa sia i pazienti affetti da nefropatia sia quelli colpiti da patologie cardiovascolari.

Nell'ambito di questa linea di ricerca, iniziata nel 1996 producendo risultati interessanti, sono da annoverare i dati comparativi dei livelli circolanti di Big-Endotelina ed Endotelina, tra i pazienti affetti da ipertensione renale, sia in trattamento conservativo che emodialitico, e soggetti affetti da ipertensione essenziale in presenza di normale funzionalità renale.

Nell'ambito di tali forme morbose sono stati valutati i livelli plasmatici di prostaglandine vasoattive, evidenziando, nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, correlazioni negative tra prostaglandine e clearance della creatinina e positive tra le prime ed i livelli di Endotelina-1 (16th Meeting International Society of Hypertension; 11th Meeting American Society of Hypertension; 34th ERA-EDTA Congress).

Ancora, uno studio volto ad analizzare le concentrazioni plasmatiche di endotelina-1 (ET-1) e Tumor Necrosis Factor (TNF) nei soggetti affetti da ipertensione essenziale ed in quelli con ipertensione secondaria ad insufficienza renale, ha consentito di dimostrare livelli maggiori sia di endotelina che di TNF nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica. E' stato pertanto concluso che entrambi i fattori di crescita possono svolgere un ruolo nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa nefrogena (**Journal of Human Hypertension, 1998**).

In continuità con questa linea di ricerca, oggetto di pubblicazione su **Journal of Nephrology (2002)** sono stati i risultati di uno studio comparativo dell'attivazione endoteliale valutata in pazienti affetti da ipertensione arteriosa associata ad insufficienza renale cronica di grado moderato-severo e soggetti affetti da ipertensione arteriosa essenziale.

Tale studio ha consentito di dimostrare che i pazienti con insufficienza renale sono caratterizzati da un più severo grado di attivazione endoteliale rispetto agli ipertesi con normale funzione renale, ciò che sembra contribuire alla maggiore prevalenza di complicanze cardiovascolari aterosclerotiche peculiari dei pazienti nefropatici.

L'attività di ricerca condotta nell'ambito delle popolazioni di pazienti nefropatici è stata completata da alcune osservazioni condotte su gruppi di pazienti sottoposti a trapianto renale.

In tali pazienti sono stati valutati sia alcuni dei biomarker di attivazione endoteliale (ICAM-1 e VCAM-1) sia la citokina profibrotica TGF-beta ed i rispettivi rapporti con il filtrato glomerulare.

Queste analisi, hanno consentito di dimostrare, in pazienti con trapianto renale stabilizzato, l'esistenza di una relazione inversa tra GFR stimato, TGF-beta e biomarker di attivazione endoteliale (**Transplant International 2006; Nephrology 2007**).

La glicoproteina di Haeremans-Schmid, anche nota come Fetuina-A, rappresenta un altro marker, questa volta negativo, di flogosi. In vivo, il deficit di fetuina si associa con calcificazioni distrofiche dei tessuti soffici, specialmente cuore, polmone e rene.

In pazienti con CKD di grado moderato e complicata dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), la fetuina, in contrapposizione ai più elevati valori di hs-PCR, è risultata ridotta in maniera significativa rispetto ai pazienti esenti da LVH. Inoltre, all'analisi univariata, la fetuina ha mostrato di essere significativamente correlata sia con l'indice di massa ventricolare (LVMI) sia con le concentrazioni plasmatiche di hs-CRP. L'analisi multivariata, tuttavia, ha confermato soltanto la correlazione tra hs-CRP e LVMI.

Ciò ha indotto ad ipotizzare che la fetuina non sia in grado di indurre autonomamente LVH, ma che il suo legame con LVMI sia mediato dalla CRP, di cui necessita la presenza (**Clin Nephrology 2007**).

Oggetto di pubblicazione sono stati anche i dati ottenuti con uno studio condotto su un gruppo di pazienti con ipertensione essenziale, nei quali sono stati valutati bFGF, TNF, ET-1 e PDGF sierici, insieme con gli spessori parietali del ventricolo sinistro, sia in condizioni basali sia dopo terapia cronica con l'antagonista per il recettore AT1 dell'angiotensina II, Losartan.

Nella ricerca condotta, al trattamento cronico con losartan faceva seguito una significativa riduzione sia delle concentrazioni plasmatiche di fattori di crescita d'origine endoteliale, sia degli spessori delle pareti ventricolari.

È stato, pertanto, concluso che, mediante l'antagonismo per il recettore dell'angiotensina II, inibendo l'attività di stimolo endoteliale esercitata dal peptide vasoattivo, è possibile intervenire nell'ipertensione arteriosa attenuando l'attività autocrina/paracrina endoteliale, coinvolta nello sviluppo del danno d'organo che caratterizza tale forma morbosa (**American Journal of Hypertension, 1998**).

In relazione agli studi sull'attività autocrina/paracrina delle cellule endoteliali ed alla connessione di questa con la biodisponibilità di ossido nitrico (NO), è stato condotto un altro studio, oggetto di presentazione in aula nel 1999 al Meeting dell'American Society of Hypertension, basato sulla valutazione dei fattori endoteliali ET-1, bFGF, fattore di von Willebrand e molecole di adesione (ICAM, V-CAM e Selectina), insieme con quella del GMPc plasmatico ed urinario (quale indice indiretto di disponibilità di NO), prima e dopo somministrazione acuta per via endovenosa di L-arginina, naturale precursore di NO.

La ricerca, dimostrando modificazioni significative dei parametri valutati a seguito della somministrazione di arginina, ha consentito di ipotizzare che nell'ipertensione essenziale è presente anche un'alterazione dell'attività autocrina endoteliale, che nei nostri pazienti è apparsa tuttavia essere ancora sensibile e responsiva all'arginina.

Particolare attenzione è stata, ed è, rivolta allo studio delle alterazioni della funzione endoteliale, condotto mediante

analisi di laboratorio di alcuni indici di attivazione e di danno endoteliale quali le molecole di adesione (ICAM-1, VCAM-1, E-Selectina) , il fattore di von Willebrand).

Questo campo di ricerca è stato successivamente completato con l'introduzione dell'analisi del marker di flogosi Proteina-C-Reattiva (valutata con metodica high-sensitivity ELISA), e dell'isoprostrano 8-Iso-PGF2alfa (considerato universalmente un indice di stress ossidativo).

Queste molecole sono state valutate sia in condizioni basali sia in corso di stimolazioni variamente indotte (somministrazione acuta endovenosa di L-arginina, esercizio dinamico, somministrazione acuta di eritropoietina) in pazienti affetti da insufficienza renale cronica sia in terapia conservativa che sostitutiva emodialitica ed in soggetti con ipertensione arteriosa e normale funzione renale.

A tal riguardo, in un gruppo di pazienti con insufficienza renale cronica in terapia conservativa ed in un gruppo di soggetti sottoposti a terapia emodialitica, è stato osservato che la somministrazione di rHuEpo induce acutamente l'incremento delle concentrazioni plasmatiche di ET-1, Angiotensina II e di fattore di von Willebrand, mentre determina una riduzione significativa del rilascio di ossido nitrico (XVIII Congresso Nazionale SIIA, 2001, pubblicato su **"Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare" 2003**).

Nell'intento di contribuire alle conoscenze della sindrome "MIA" (Malnutrition-Inflammation Atherosclerosis), che sembra avere un'elevata prevalenza tra i pazienti nefropatici, è stata condotta un'osservazione circa i rapporti intercorrenti tra stato nutrizionale e disfunzione endoteliale in pazienti affetti da insufficienza renale cronica di grado moderato, ricercando le eventuali connessioni tra parametri nutrizionali (BMI, albuminemia, ferritinemia, fibrinogenemia) e markers di attivazione endoteliale (presentazione orale al 12th International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease, Venezia 2004).

Nell'ambito di studi condotti su forme di ipertensione arteriosa associata a disfunzione renale, sono disponibili i dati relativi ad un gruppo di pazienti ipertesi e sottoposti a trapianto renale

(**Clinical Nephrology 2006**). In questo studio è stata ricercata la relazione tra funzione renale e stress ossidativo, confrontando i pazienti trapiantati con un gruppo di pazienti con insufficienza renale cronica in terapia conservativa.

In entrambi i gruppi il grado di insufficienza renale era lieve-moderato, senza differenze statisticamente significative tra i GFR stimati. Nei pazienti trapiantati, in particolare, le concentrazioni plasmatiche dei biomarker infiammatori Proteina C Reattiva (hs-CRP) e TNF-alfa sono risultate più elevate che nei pazienti con insufficienza renale cronica. Inoltre, il biomarker di stress ossidativi 8-Iso-PGF2a risultava direttamente correlato con il TNF-alfa, marker di infiammazione.

Dato ancora più interessante di questo studio è la dimostrazione della stretta relazione tra funzione renale e stress ossidativo, posta in evidenza dalle correlazioni , rispettivamente negativa e positiva, dell'isoprostrano 8-Iso-PGF2a sia con il GFR stimato sia con la creatininemia.

Questa osservazione è stata confermata da un più ampio studio condotto su un gruppo costituito da 370 pazienti con differente grado di funzione renale (CKD stage 1-5) , in cui sono state analizzate le concentrazioni plasmatiche del marker di stress ossidativo 8-Iso-PGF2a .

Nei 370 pazienti è stato stimato il GFR mediante l'equazione MDRD. I soggetti sono stati , quindi, suddivisi in relazione al GFR seguendo la classificazione della National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative per la differenziazione dei gradi di CKD .

Questo studio evidenzia come, suddividendo i soggetti in relazione ai 5 diversi gradi di funzione renale , al decrescere del GFR stimato corrisponda un parallelo e significativo incremento delle concentrazioni plasmatiche di 8-Iso-PGF2a . L'analisi di regressione multivariata, poi, ha consentito di dimostrare come le concentrazioni plasmatiche di 8-ISO-PGF2a siano correlate inversamente con il GFR stimato, indipendentemente da altri fattori confondenti quali i valori di pressione arteriosa sistolica ed il quadro metabolico glico-lipidico (**J Nephrology, 2008: 21 (2)**). Il completamento di questa indagine, conclusasi con l'osservazione di 626 pazienti, oltre a confermare la correlazione indipendente ed inversa tra GFR stimato e marcatore biologico di stress ossidativo, ha consentito di dimostrare mediante applicazione delle Curve ROC (Receiving Operator Curve) che sia 8-ISO-PGF2a sia l'Endotelina-1 sono dotate di elevato potere predittivo di un filtrato glomerulare

inferiore a 60 ml/min (**Nephrol Dial Transplant 2008**).

La malattia aterosclerotica è ormai comunemente considerata una patologia di natura infiammatoria, e la hs-CRP è universalmente indicata quale indicatore prognostico delle malattie cardiovascolari. Lo stress ossidativo, d'altra parte, viene associato alla malattia aterosclerotica quale verosimile induttore di disfunzione endoteliale.

Ipotizzando, pertanto, un'associazione tra infiammazione e stress ossidativo è stato condotto uno studio su 83 pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale, esenti da complicanze clinicamente evidenti di aterosclerosi e da alterazioni metaboliche glicolipidiche, nei quali è stato analizzato lo stato di attivazione endoteliale mediante il dosaggio delle molecole ICAM-1 e VCAM-1, lo stress ossidativo attraverso l'analisi della 8-ISO-PGF2alfa, e l'attivazione infiammatoria tramite hs-CRP e TNF-alfa. Lo studio ha mostrato come il biomarker di flogosi CRP sia positivamente correlato con

quello di stress ossidativo 8-ISO-PGF2alfa e con la pressione sistolica, indipendentemente da altri fattori confondenti (**American Journal of Hypertension, 2006**).

Una osservazione più recente, condotta su oltre 200 pazienti ipertesi ha confermato la stretta

interazione tra stress ossidativo, infiammazione ed attivazione endoteliale

L'analisi statistica condotta con differenti test ha evidenziato una significativa correlazione tra stress ossidativo ed ICAM-1, mentre le concentrazioni plasmatiche di tutti i markers analizzati mostravano un andamento crescente in relazione all'aumentare dei percentili di 8-ISO-PGF2alfa. Lo studio ha indotto ad ipotizzare che nell'ipertensione essenziale lo stress ossidativo sia legato all'ipertensione arteriosa e che una più approfondita conoscenza dei meccanismi sottesi all'attivazione endoteliale ed al suo legame con lo stress ossidativo, potrebbe costituire la chiave di volta per la comprensione dell'evoluzione dell'aterosclerosi che interessa i pazienti ipertesi (**J Hypertension 2007**).

Infine, il valore di marker predittore di malattia aterosclerotica dell' 8-Isoprostano, analogamente a quello di CRP ed Interleukina-6, è stato convalidato dall'analisi condotta su pazienti portatori di malattia coronarica, angiograficamente dimostrata, di differente entità (**Thromb Haemost. 2007**).

RENE E SISTEMA CARDIOVASCOLARE

L'ipertrofia ventricolare sinistra costituisce un fattore prognostico negativo per i pazienti nefropatici. Nell'ambito dell'attività di ricerca della Prof Cottone, pertanto, viene rivolta particolare attenzione a questo surrogato preclinico di malattia cardiovascolare.

I recenti risultati dello studio REDHY (REnal Dysfunction in HYpertension), dimostrano come in 300 ipertesi essenziali la massa ventricolare sinistra sia inversamente correlata con il filtrato glomerulare stimato (**J Nephrology, 2008**).

Inoltre, è stato dimostrato che anche la funzione diastolica si altera precocemente nella maggioranza di pazienti ipertesi con insufficienza renale cronica. Infatti, uno studio condotto mediante Eco-Color Doppler cardiaco, sia convenzionale che tissutale, in un gruppo di pazienti ipertesi affetti da CKD di grado lieve-moderato ed esenti da ipertrofia ventricolare sinistra, ha evidenziato come in una percentuale molto ampia di questi soggetti fosse presente una precoce disfunzione diastolica (**J Nephrology 2007**).

In relazione agli studi sulla malattia coronarica ed ai suoi rapporti con i biomarker di funzione endoteliale e di infiammazione (Fetua-A, hs-CRP, TNF-alfa) sono stati presentati al 50° Congresso Nazionale della Società Italiana di Nefrologia (Bari, Ottobre 2007) i risultati preliminari di un progetto di ricerca attualmente in corso (anche finanziato, in parte, dalla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa). Lo studio si fonda sulla valutazione nei pazienti con CKD stadio 2-4 del carico coronarico mediante TAC multistrato, con successiva classificazione mediante Agatston score minore o maggiore 400. I dati preliminari

presentati mostravano una relazione tra riduzione delle concentrazioni plasmatiche di Fetuina-A e maggiore calcium score.

Anche l'aumentato spessore intimo-mediale (IMT) carotideo è considerato quale surrogato di malattia aterosclerotica. In considerazione di ciò sono stati studiati 114 pazienti con disfunzione renale di grado lieve-moderato, nei quali sono stati valutati l'IMT, mediante analisi color-Doppler ,

i biomarker endoteliali e di stress ossidativi ed i rispettivi rapporti con il GFR stimato.

Tale osservazione ha posto in evidenza come nei pazienti con IMT > 0.9 tutti i marker d'infiammazione, di fibrosi e di disfunzione renale fossero aumentati rispetto ai soggetti nefropatici esenti da alterazioni dello spessore intimo-mediale carotideo. Inoltre, nell'intero gruppo di pazienti nefropatici è stata rilevata una correlazione inversa tra IMT e GFR stimato (**J Nephrology, 2008 : 21(2)**).

Recentemente, quale surrogato di rigidità arteriosa è stato proposto un indice definito "AASI"

(Ambulatory Arterial Stiffness Index) , derivato dalla relazione lineare tra pressione arteriosa sistolica e diastolica ottenute durante il monitoraggio ambulatorio della pressione delle 24 ore.

In un gruppo costituito da 143 pazienti affetti da ipertensione essenziale e con disfunzione renale di grado lieve è stato dimostrato come l'AASI sia inversamente correlato con il GFR valutato mediante metodica radioisotopica (**Am J Hypertension, 2008**).

Di rilievo, infine, lo studio in corso di pubblicazione su **Journal of Hypertension** inerente alla prevalenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra ed alla geometria ventricolare nella malattia renale cronica. Oltre a confermare la già nota elevata prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra, attraverso l'analisi ecocardiografica condotta su 293 pazienti con malattia renale cronica di grado 2-5, è stata dimostrato che in questi pazienti si osserva prevalenza pari al 52.6% di massa ventricolare sinistra inappropriata e caratterizzata dal simultaneo incremento dello spessore parietale e dei diametri .

Ipertensione Arteriosa e DANNO D'ORGANO

Sono state condotte alcune ricerche volte alla valutazione degli effetti esercitati dalla malattia ipertensiva a livello miocardico sia dal punto di vista funzionale che strutturale.

Allo scopo di verificare l'aspetto funzionale cardiaco e di analizzarne le eventuali influenze sul danno d'organo che caratterizza l'ipertensione arteriosa, è stato condotto uno studio ecocardiografico in un ampio gruppo di pazienti affetti da ipertensione lieve-moderata. I risultati di questa ricerca hanno confermato l'esistenza di un gruppo di ipertesi con performance cardiaca supernormale e hanno consentito di ipotizzare che questa particolare popolazione di pazienti possa sviluppare precocemente sia l'ipertrofia miocardica sia il danno d'organo extracardiaco che contraddistingue la malattia ipertensiva (5th European Meeting on Hypertension, 1991).

Nell'ipertensione essenziale è stata condotta una valutazione ecocardiografica Doppler , elettrocardiografica secondo Holter, il monitoraggio non invasivo della pressione arteriosa delle 24 ore ed il dosaggio delle catecolamine plasmatiche. E' stata poi effettuata la ricerca delle eventuali relazioni esistenti tra prevalenza dei fenomeni aritmici ed alterazioni ecocardiografiche, valori pressori medi delle 24 ore ed output simpatoadrenergico. I risultati dello studio hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra ipertrofia ventricolare sinistra ed aritmie cardiache ed una maggiore prevalenza di aritmie nei pazienti con alterazione del riempimento diastolico (IX Congresso Nazionale Soc.Ital. Ipertensione Arteriosa 1992; 6th European Meeting on Hypertension 1993). Inoltre, sono state analizzate le cause delle anomalie funzionali diastoliche osservate nell'ambito della malattia ipertensiva, sia in presenza che in assenza di ipertrofia ventricolare. Questo studio ha consentito di dimostrare che la funzione diastolica, nella malattia ipertensiva, viene negativamente influenzata sia dalla durata

della malattia stessa, sia dalla presenza dell'ipertrofia ventricolare.

Il riscontro, poi, di una correlazione negativa tra norepinefrina circolante e rapporto E/A nei soggetti con alterata funzione diastolica ha indotto ad ipotizzare che l'overflow simpatico possa svolgere un ruolo di rilievo nella genesi della disfunzione diastolica ventricolare (**J. Human Hypertension 1992**).

E' stata anche valutata l'influenza a lungo termine dei calcio antagonisti diidropiridinici sull'ipertrofia ventricolare sinistra dell'ipertensione arteriosa essenziale. Inoltre, sono state analizzate le modificazioni di performance ventricolare al termine di un anno di terapia.

Questi studi hanno consentito di dimostrare una significativa regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, valutata mediante studio ecocardiografico M-mode, già al terzo mese di trattamento farmacologico. Al termine di dodici mesi follow up la massa ventricolare è risultata ulteriormente ridotta e la performance ventricolare, analizzata mediante la valutazione della fractional shortening e dello stress telesistolico sia in condizioni di riposo sia all'acme di uno sforzo isometrico, è risultata non deteriorata.

Inoltre, al termine del periodo di trattamento anche la compliance diastolica del ventricolo sinistro è risultata migliorata, mostrando una riduzione del rapporto E/A (**Am.J.Hypertension 1990; J. Human Hypertension 1990; Clin Drugs Invest 1997**).

Mediante monitoraggio non invasivo della pressione delle 24h è stato condotto uno studio sul rischio cardiovascolare dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa di tipo "White Coat".

Tale analisi, fondata sulla valutazione, condotta con ecocardiografia Doppler, delle modificazioni strutturali e funzionali cardiache, di quelle retiniche e sul dosaggio della microalbuminuria, ha indotto ad ipotizzare che, i soggetti con ipertensione "white coat" presentano, rispetto ai soggetti normotesi, un maggiore rischio cardiovascolare, essendo risultati caratterizzati da maggiori valori di indice di massa ventricolare, spessore della parete posteriore ventricolare sinistra e del setto interventricolare.

Inoltre, il rapporto E/A, indice della funzione diastolica ventricolare, è risultato statisticamente inferiore nei soggetti con ipertensione white coat rispetto ai normotesi di controllo.

Quest'ultimo gruppo di soggetti, ancora, è risultato esente da alterazione microvascolari retiniche, mentre in 8 dei 27 soggetti con ipertensione "white coat" sono state riscontrate alterazioni retiniche di tipo "ipertensivo" (**J.Cardiovascular Risk, 1996**).

In un gruppo di pazienti con ipertensione essenziale, è stato condotto uno studio allo scopo di analizzare gli effetti della somministrazione acuta del calcio-antagonista diidropiridinico Nifedipina sulla funzione diastolica del ventricolo sinistro e le eventuali relazioni con le modificazioni delle catecolamine plasmatiche. I risultati dello studio hanno indotto ad ipotizzare che la somministrazione acuta del farmaco sia in grado di migliorare la fase di rilasciamento precoce diastolico e che tale effetto venga attenuato dall'attivazione del sistema simpatico (**High Blood Pressure, 1999**).

Il Monitoraggio Ambulatorio Non Invasivo della Pressione Arteriosa (ABPM) costituisce da svariati anni un mezzo diagnostico oggi indicato anche dalle Linee-guida della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) quale strumento utile per l'evidenziazione di particolari aspetti della malattia ipertensiva.

E' stata comparata l'utilità di differenti metodi di misurazione pressoria in relazione al valore prognostico e diagnostico del danno cardiovascolare.

I risultati di questi studi hanno confermato la maggiore validità diagnostica e prognostica del monitoraggio delle 24 ore della pressione arteriosa rispetto alla valutazione della pressione arteriosa clinica e basale, nei confronti del danno d'organo cardiaco e vascolare (in "Advances in Vascular Pathology" 1989) e hanno permesso di evidenziare le correlazioni tra pressione arteriosa media delle 24 ore, sia sistolica che diastolica ed indice di massa ventricolare.

Inoltre, analizzando separatamente la pressione media delle ore diurne da quella delle ore notturne, la pressione sistolica notturna è risultata altamente correlata con l'indice di massa ventricolare nei soggetti con ipertrofia e nei soggetti dippers è stata rilevata una relazione inversa tra il decremento notturno della pressione sistolica e l'indice di massa ventricolare sinistra.

Questi studi hanno, pertanto, confermato la validità del monitoraggio ambulatoriale della pressione delle 24 ore nella valutazione dell'entità del post-carico cardiaco nella malattia ipertensiva; hanno inoltre messo in rilievo il ruolo svolto dal pattern nictemerale della pressione arteriosa sistolica nello sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra (**G.Ital.Cardiologia 1991**).

Per quanto attiene alle analisi delle modificazioni funzionali renali, osservabili nella malattia ipertensiva, è stato condotto uno studio sulla "Riserva Funzionale Renale" in un gruppo di ipertesi essenziali, esenti da nefropatia clinicamente evidente.

Tale indagine, fondata sulla stimolazione della filtrazione glomerulare mediante carico acuto aminoacidico, ha consentito di dimostrare che nei pazienti affetti da ipertensione, quando omogeneamente selezionati per le caratteristiche cliniche della malattia ipertensiva, il rene mantiene la fisiologica capacità di risposta funzionale ad uno stimolo atto ad incrementare la velocità di filtrazione glomerulare (**Clinical Nephrology, 1994**).

Inoltre, del tutto recentemente, i dati dello Studio REDHY. Ottenuti su oltre 2000 pazienti ipertesi

Hanno consentito di evidenziare come nell'ambito di questa popolazione di pazienti sia presente

una disfunzione renale di grado lieve (ovvero microalbuminuria > 20 mg/min e GFR stimato >60 ml/min/1.73 m²) compresa tra il 18 ed il 20%, in relazione all'equazione di stima del GFR utilizzato

(**J. Nephrology, 2008, 21 (3)**)

Il Sistema Simpato-Adrenergico NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA E NELLE NEFROPATIE CRONICHE

Mediante il dosaggio delle catecolamine plasmatiche e la valutazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone e del bilancio idrominorale, sono state condotte numerose esperienze fisiopatologiche volte ad evidenziare le interrelazioni esistenti tra i sistemi coinvolti nella modulazione della pressione arteriosa.

Gli studi condotti hanno consentito di evidenziare:

1. l'esistenza di una distribuzione bimodale degli ipertesi essenziali, in relazione al pattern noradrenergico;
2. la presenza, nei pazienti affetti da ipertensione borderline, di un'aumentata risposta epinefrinica e reninica allo stress che esprime, verosimilmente, un'iper-reattività simpato-surrenalica di questi pazienti.

Alla luce di tali risultati, è stato ipotizzato che nei pazienti con ipertensione borderline, l'epinefrina rilasciata in eccesso agirebbe come cotrasmettitore simpatico, determinando un'iperattività funzionale dei recettori adrenergici (**Journal of Hypertension 1988; Clinical and Experimental Hypertension 1989**).

Numerosi studi, finalizzati alla valutazione del comportamento del sistema simpato-adrenergico

nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, hanno evidenziato valori di adrenalina plasmatica compresi in un ampio

range. Inoltre, in questi pazienti è stata riscontrata la perdita del ritmo nictemerale pressorio.

A tale riguardo, è stato condotto uno studio su un gruppo di pazienti affetti da insufficienza renale cronica ed ipertensione arteriosa, sottoponendoli alla valutazione delle catecolamine plasmatiche, della PRA ed al monitoraggio non invasivo della pressione arteriosa delle 24 ore. Tale gruppo di studio è stato confrontato con un gruppo di ipertesi essenziali.

I risultati ottenuti hanno mostrato che i pazienti con insufficienza renale cronica, rispetto agli ipertesi essenziali, erano caratterizzati da più elevate concentrazioni plasmatiche di norepinefrina sia in condizioni di riposo che dopo stimolazione posturale.

Inoltre, mediante il monitoraggio pressorio, è stata osservata tra i pazienti con insufficienza renale cronica la presenza di pazienti non-dippers (decremento pressorio sistolo-diastolico notturno <10%) in percentuale pari al 50% (**Renal Failure 1994**).

Tra gli studi condotti nell'ambito della patologia renale è risultata di particolare interesse una ricerca finalizzata all'analisi del sistema simpato-adrenergico e dell'asse renina-aldosterone nei pazienti con malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD).

La valutazione condotta ha consentito di dimostrare che nei pazienti con ADPKD i livelli plasmatici di adrenalina e noradrenalina, così come quelli dell'aldosterone, erano marcatamente superiori a quelli rilevati nei pazienti con ipertensione essenziale. Tali dati hanno consentito di concludere che l'iperattività simpatica caratterizzante la ADPKD potrebbe costituire un segno indiretto di inadeguata funzionalità dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (**Contribution to Nephrology 1997; American J Kidney Disease 1998**).

Diagnostica Differenziale dell'Ipertensione Arteriosa

Nell'ambito della diagnostica differenziale delle forme secondarie di malattia ipertensiva sono stati messi a punto il Test di Soppressione con Clonidina, per la diagnosi di Feocromocitoma ed il Test al Captopril per la diagnosi di Ipertensione Renovascolare. Inoltre, negli anni più recenti la Prof. Cottone ha fatto parte del Gruppo di Studio sull'Ipertensione Renovascolare della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, coordinato dal Prof. Alberto Morganti dell'Università di Milano.

Ipertensione Renovascolare

In un gruppo di pazienti affetti da ipertensione nefrovascolare, è stato messo a punto un test di sensibilizzazione della risposta dell'asse renina-angiotensina, analizzata nel sangue refluo dalle vene renali e perifericamente, all'inibizione acuta dell'angiotensin converting enzyme (ACE) (**Current Therapeutic Research 1987; Recenti Progressi in Medicina 1990**).

Oggetto di pubblicazione sono stati anche i risultati relativi ad uno studio condotto mediante applicazione di Test al Captopril in un gruppo di soggetti ipertesi e portatori di rene piccolo congenito associato ad arteria renale omolaterale ipoplasica, comparati con alcuni pazienti portatori di stenosi dell'arteria renale.

Nei pazienti ipertesi con stenosi dell'arteria renale, la mancata soppressione dei livelli plasmatici di norepinefrina dopo somministrazione di clonidina, ha consentito di differenziarli dai pazienti con ipertensione essenziale caratterizzata da elevato output funzionale simpatico (**Acta Cardiol Medit 1984**).

Feocromocitoma

La mancata soppressione dei livelli plasmatici di norepinefrina dopo somministrazione di clonidina, ha consentito di identificare i pazienti ipertesi portatori di neoformazione secernente noradrenalina, e pertanto, di differenziarli dai pazienti con ipertensione essenziale caratterizzata da elevato output funzionale simpatico (**Acta Cardiol Medit 1984**).

Nell'ambito della diagnostica di questa forma secondaria di ipertensione arteriosa, l'esame scintigrafico mediante somministrazione di Meta-Iodo-Benzilguanidina (MIBG) ha permesso di individuare e localizzare, in alcuni pazienti ipertesi, la presenza di tessuto enterocromaffine caratterizzante le lesioni da feocromocitoma, in sede sia surrenalica sia extrasurrenalica .

Inoltre, è stato possibile differenziare le nodulazioni surrenaliche non secernenti, rilevate alle indagini tomografiche (**Rec.Prog.Med. 1985**).

Farmacologia Clinica NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

In un'analisi condotta su un gruppo di pazienti affetti da ipertensione essenziale, sono stati valutati gli effetti dei farmaci ACE-inibitori sull'attività del sistema adrenergico e sull'asse renina-angiotensina-aldosterone.

Tale studio ha confermato l'attività biomorale e l'efficacia antipertensiva dell' Enalapril Maleato, che si esplicano non soltanto attraverso l'inibizione dell'ACE e ,pertanto, mediante il decremento dei livelli circolanti di Angiotensina II e di Aldosterone, ma anche mediante un'attenuazione dell'output simpatico, dimostrato attraverso la riduzione dei livelli di norepinefrina circolante (11th Meeting International Society of Hypertension ,1986; **Clinical Therapeutics, 1987**; Boll Soc Ital Biol Sper, voll. 3 e 9, 1987).

Gli studi condotti con il calcio antagonista diidropiridinico Felodipina, hanno consentito di effettuare il rilievo originale di un acuto incremento del Fattore Natriuretico Atriale circolante che, insieme con la rapida riduzione dei livelli di aldosterone plasmatico, sembra potere contribuire all'effetto acuto diuretico e natriuretico di questa molecola farmacologica (12th Meeting International Society of Hypertension, 1988; J.Cardiovasc.Pharmacology , 1988; **Clinical Therapeutics 1988**).

Inoltre, l'esperienza condotta con la somministrazione cronica di tale farmaco, ha consentito di evidenziare nei pazienti ipertesi e con ipertrofia ventricolare, una considerevole riduzione della massa ventricolare sinistra in assenza di modificazioni negative degli indici di performance ventricolare (Rivista Ospedaliera 1987; 4th Intern.Symposium on Calcium-Antagonist 1989; VI Congr. Naz. Soc. Ital. dell' Ipertensione Arteriosa 1989; **J.Human Hypertension 1990**).

Uno studio condotto dall' Italian Urapidil Study Group ha avuto lo scopo di confrontare gli effetti esercitati dalla terapia

associativa di Urapidil o Metoprololo con Nifedipina, sulla pressione arteriosa e su alcuni parametri metabolici in 273 pazienti ipertesi, non responders alla monoterapia con Nifedipina SR.

I risultati dello studio hanno dimostrato una maggiore riduzione dei livelli tensivi arteriosi in seguito all'associazione terapeutica della nifedipina con urapidil, in particolare nei pazienti con età superiore a 60 anni. Inoltre, tale associazione farmacologica è stata accompagnata da una più favorevole influenza sui parametri lipidici e glicemici di quella osservata con l'associazione della nifedipina con il metoprololo (**Blood Pressure, 1996**).

In ambito multicentrico, è stato condotto lo Studio TATCH, volto a valutare efficacia e tollerabilità della somministrazione per via transdermica della Clonidina.

Lo studio, condotto su un totale di 442 pazienti affetti da ipertensione essenziale di grado lieve-moderato, ha dimostrato l'efficacia antipertensiva della clonidina a cessione transcutanea ed il mantenimento del ritmo circadiano del pattern della pressione arteriosa (**High Blood Pressure, 1996**).

Nell'ambito dei primi studi clinici condotti impiegando la nuova classe di farmaci antipertensivi gli antagonisti selettivi dei recettori AT1 dell'Angiotensina II, di assoluta originalità è lo studio condotto su un gruppo di ipertesi essenziali sottoposti a carico vascolare acuto indotto mediante handgrip test, che, in condizioni di trattamento con placebo induceva un incremento dei livelli plasmatici di endotelina-1 e di basic Fibroblast Growth Factor maggiore di quello rilevato in corso di terapia con losartan (**Blood Pressure, 1998**).