

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA
E METODOLOGIA CLINICA DELL'UNIVERSITÀ DI FERRARA
SERVIZIO DI NEFROLOGIA DELL'ARCISPEDALE S. ANNA DI FERRARA
ISTITUTO DI RADIOLOGIA DELL'ARCISPEDALE S. ANNA DI FERRARA

CURVA INTRADIALITICA DEI LIVELLI DI ATTIVITÀ
RENINO-PLASMATICA DETERMINATI MEDIANTE
RADIOIMMUNODOSAGGIO DELL'ANGIOTENSINA I IN UREMICI
IN EMODIALISI DI MANTENIMENTO

ALBERTO FARINELLI
BRUNO BAGNI

PAOLO GILLI
GIAN CARLO IMBIMBO

ROBERTO SQUERZANTI
GIUSEPPE TATARANNI

Il rene, quando sia pervenuto, per cause morbose diverse, alla perdita pressoché totale della propria funzione escretoria, può offrire comportamenti diversi nei riguardi della produzione di un enzima, la renina, primo componente del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Gli studi volti alla determinazione dell'attività renino-plasmatica (ARP) nelle differenti nefropatie parenchimali hanno offerto una forte dispersione di valori.

Anche nelle nefropatie parenchimali ipertensive, dove pure abbastanza spesso sono stati colti aumenti dell'attività reninica periferica, questi sono ben lungi dal costituire la regola^{3, 11, 15, 17, 18, 25, 27}.

In pratica, i rapporti tra nefropatie croniche, ipertensione ed elevata attività reninica non sono a tutt'oggi tali da poter affermare l'esistenza di una correlazione costante tra questi tre parametri. Esiste peraltro, come dato

INTRADIALYTIC CURVE OF THE PLASMA-RENIN ACTIVITY RATES DETERMINED BY THE RADIOIMMUNOASSAY OF ANGIOTENSIN I IN UREMICS ON MAINTENANCE DIALYSIS. When the kidneys have lost nearly all their own excretive function because of various diseases, they show different behaviour as regards the production of an enzyme, renin, the first component of the renin-angiotensin-aldosterone system.

Studies to determine the plasma-renin activity (PRA) in different parenchymal renal diseases gave a great range of values.

Also in hypertensive parenchymal renal diseases, where increases of peripheral renin activity have frequently been observed, these studies have been inconclusive^{3, 11, 15, 17, 18, 25, 27}.

In practice, the relationship between chronic nephropathy, hypertension and increased renin activity has not yet been established. Of considerable importance is the observation that in cases of small sclerotic kidneys, of high renin

Key-words: Aldosterone; Body weight; Haemodialysis; Hypertension; Radioimmunoassay; Renin activity; Sodium level; Ultrafiltration; Uremia.

Data di arrivo in Redazione 2-8-1971.

La Ricerca Clin. Lab. 1, 413, 1971.

obiettivo di notevole importanza, il parallelismo tra il reperto di piccoli reni sclerotici, di elevata attività reninica e di ipertensione arteriosa e i risultati della nefrectomia bilaterale, che in questi casi normalizza la pressione arteriosa e i valori di attività reninica plasmatica. Per quanto riguarda poi le ipertensioni arteriose dell'uremico terminale, la letteratura recente ha confermato nelle sue linee generali la distinzione, prospettata da VERTES e Coll.²⁹, in forme idrosalino-dipendenti, largamente più frequenti, e in forme renino-dipendenti.

L'introduzione delle tecniche emodialitiche ha poi creato in questi pazienti delle condizioni sperimentali particolari, in quanto è noto che la dialisi può indurre ipotensione arteriosa, sottrazione di liquidi e sottrazione sodica, tre condizioni in grado di rappresentare uno stimolo efficiente all'increzione reninica.

Le indagini riferite in letteratura sul comportamento dell'ARP in pazienti sottoposti a terapia dialitica di mantenimento sono scarse e forniscono risultati non univoci.

TRAEGER e Coll.²⁶ affermano che il trattamento emodialitico extracorporeo non induce variazioni significative dell'ARP. BROWN e Coll.⁵ e GLEADLE e Coll.¹⁰, determinando la concentrazione reninica plasmatica immediatamente prima e dopo emodialisi nei pazienti trattati presso le Renal Units di Londra e di Glasgow, hanno rilevato variazioni della concentrazione reninica in rapporto con il decremento ponderale indotto dalla dialisi, nel senso di un abituale aumento soltanto per perdite di peso pari o superiori ai 2 kg e addirittura invece di una diminuzione per perdite di peso corporeo inferiori ai 2 kg. Inoltre, l'ARP non è apparsa strettamente collegata al livello della pressione arteriosa, pur esistendo una certa corrispondenza tra la facilità maggiore o minore al controllo della pressione arteriosa in rapporto al minore o maggiore livello di attività reninica.

KOTCHEN e Coll.¹³, conducendo una indagine analoga in 27 pazienti uremi-

activity and of arterial hypertension, the effect of bilateral nephrectomy is to bring the blood pressure and the values of plasma renin activity to within the normal range. In terminal renal failure patients with arterial hypertension the most recent literature has confirmed in general the prospective distinction of VERTES et al.²⁹, in water salt dependent forms, which are far more frequent, and in renin-dependent forms.

The introduction of the haemodialysis techniques in these patients created special conditions, since dialysis may induce arterial hypotension, loss of fluids and loss of sodium, three conditions which act as an efficient stimulus of renin excretion.

There are few researches in the literature concerning the behaviour of PRA in patients on periodical dialysis therapy and the results are equivocal.

TRAEGER et al.²⁶ found that extracorporeal haemodialysis treatment produces significant changes of PRA. BROWN et al.⁵ and GLEADLE et al.¹⁰, determined the plasma-renin concentration immediately before and after haemodialysis in patients treated at Renal Units in London and Glasgow. They found changes of the renin concentration which was related to the weight decrease induced by dialysis: habitual increases of PRA were moved only for the loss of weight equal or higher than 2 kg and a decrease of PRA for a corporeal loss, if the weight was less than 2 kg. The PRA did not appear closely related to the arterial blood pressure. However, there exists a certain correspondence between the possibility of an arterial pressure control and the range of renin activity.

KOTCHEN et al.¹³, in a similar study on 27 uremics undergoing chronic dia-

ci in trattamento dialitico cronico, hanno segnalato aumenti significativi dell'ARP in risposta alle deplezioni acute di volume realizzate dall'emodialisi extracorporea; in particolare essi considerano assai suggestiva, pur se non statisticamente significativa, la correlazione tra diminuzione della pressione arteriosa media e aumento dell'attività reninica durante la dialisi. RIPA e Coll.¹⁹, a loro volta, determinando la concentrazione renino-plasmatica in 25 uremici in trattamento emodialitico periodico su campioni di sangue arterioso prelevati alle ore 8, 12 e 20, hanno constatato concentrazioni reniniche sopranormali in soli 8 casi, al primo prelievo, con valori successivi che permanevano elevati o presentavano ulteriori incrementi. SIEMENSEN e Coll.²², indagando la reattività del sistema renina-angiotensina in 20 pazienti sottoposti ad emodialisi periodica, affermano che una considerevole stimolazione della secrezione reninica si realizza in risposta alla decurtazione volemica isotonica prodotta dall'emodialisi, ma soltanto in quegli uremici nei quali si è incontrata difficoltà al controllo dell'ipertensione arteriosa.

Infine va segnalato che GUTKIN e Coll.¹¹ hanno studiato il comportamento dell'ARP in 7 soggetti con uremia terminale ipertensiva trattati con dialisi peritoneale, di fronte a soluzioni dializzanti diverse, traendone la conclusione che il maggior stimolo all'iperincretazione reninica è rappresentato dalla decurtazione del patrimonio idrico.

Tutti questi rilievi provengono da determinazioni dell'attività o della concentrazione renino-plasmatica eseguite con metodo biologico.

Attualmente peraltro, con l'introduzione delle tecniche di dosaggio radioimmunologico del prodotto di interazione della renina sul substrato, è disponibile un metodo di maggior precisione.

L'indagine da noi presentata riguarda la determinazione dell'angiotensina I con radioimmunodosaggio, allo scopo di definire la modalità di risposta del

lysis treatment, observed significant rises in the PRA in response to acute withdrawal of volume produced by extracorporeal dialysis. They also considered very suggestive, even though it was statistically insignificant, the correlation between the fall of mean arterial pressure and the increase of renin activity during dialysis. RIPA et al.¹⁹, in a group of 25 uremics with periodical haemodialysis determined the plasma-renin concentration on samples of arterial blood taken at 8, 12 and 20 hours. In only 8 patients they found values of renin concentration which were above normal and which subsequently had values which remained elevated or increased further. SIEMENSEN et al.²² studying the reactivity of the renin-angiotensin system in 20 patients treated with maintenance haemodialysis, say that a considerable renin secretion stimulus is produced in response to a reduction of isotonic volume produced by haemodialysis, but this is only in those uremics where difficulties in the hypertension control were found.

Finally, GUTKIN et al.¹¹ studied the behaviour of PRA in 7 patients with terminal hypertensive uremia treated with peritoneal dialysis, using different dialytic solutions. They conclude that the maximum stimulus for renin hypersecretion is presented by the reduction in size of the water pool.

All these findings result from the determination of renin-plasma activity or concentration using biologic methods.

However, the introduction of the radioimmunoassay technique for estimating the renin plasma activity provides a method of greater precision.

In our research angiotensin I is estimated by radioimmunoassay, which is used to determine the response of the renin-angiotensin system in uremics on

sistema renina-angiotensina di pazienti uremici in emodialisi di mantenimento durante una seduta di depurazione extracorporea.

Tenendo poi presente che durante una seduta di emodialisi possono entrare in gioco tutti i tre possibili stimoli di iperincrizione reninica dianzi ricordati (ipotensione arteriosa, deplezione sodica e deplezione idrica), ci si è prefissi di valutare le variazioni dell'ARP che avvengono durante la seduta dialitica, fissando il prelievo dei campioni di sangue nei 3 momenti ritenuti più significativi della seduta stessa.

In via accessoria ci si è prefissi di ricercare le eventuali correlazioni tra i livelli di pressione arteriosa dei pazienti prima della loro immissione in trattamento emodialitico periodico ed i livelli di ARP, e tra la facilità con cui si è conseguita la correzione della condizione ipertensiva e l'attività reninica di base, dopo stimolazione del sistema renina-angiotensina mediante emodialisi ripetute.

MATERIALI E METODI

L'indagine è stata condotta in 20 pazienti con uremia terminale in trattamento con emodialisi periodica extracorporea da un minimo di 7 giorni ad un massimo di 9 mesi.

L'età dei pazienti risultava compresa tra 26 e 57 anni: 14 soggetti erano di sesso maschile e 6 di sesso femminile.

Nessuno dei pazienti conduceva terapie anti-ipertensive, né assumeva farmaci capaci di incidere sull'equilibrio idro-elettrolitico. L'attività renino-plasmatica è stata determinata con radioimmunosaggio, secondo il metodo di HABER e Coll.¹², già da noi dettagliatamente descritto¹.

I valori ottenuti sono espressi in ng/ml di siero per h di angiotensina I prodotta durante incubazione a 37°C. I valori medi da noi trovati in 35 soggetti normali, mantenuti a dieta con normale contenuto sodico e in posizione supina nell'ora precedente il prelievo, sono risultati di $1,26 \pm 0,43$ ng/ml/h.

Nei 20 pazienti uremici l'indagine è stata eseguita nelle stesse condizioni, conducendo le determinazioni in 3 tempi: a) immediatamente prima dell'inserimento del paziente nel circuito extracorporeo (tempo t_0); b) dopo la fase di ultrafiltrazione rapida della matti-

maintenance haemodialysis during the treatment of extracorporeal depuration.

Considering all three the possible stimuli which may cause renin hypersecretion (i.e. arterial hypotension, water depletion or sodium depletion) during haemodialysis treatment we attempted to evaluate the PRA changes occurring during dialysis, using blood samples taken 3 moments which are considered to be the most significant during this treatment.

We intend to examine the correlation between the levels of the blood pressure of the patients before they are subjected to periodical haemodialysis and the levels of PRA, and also the correlation between the case with which the hypertensive condition may be corrected and the basal renin activity, after the stimulation of the renin-angiotensin-system by repeated haemodialyses.

MATERIALS AND METHODS

Twenty patients with terminal renal failure, who were subjected to extracorporeal maintenance haemodialysis from a minimum of 7 days to a maximum of 9 months were studied.

The age of the patients, 6 females and 14 males, was between 26 and 57.

None of them were on antihypertensive therapy or used drugs which could have effected the water-electrolytic equilibrium. The plasma-renin activity has been determined using the radioimmunoassay method of HABER et al.¹², which has already been described in detail by us¹.

The values obtained are expressed in ng of angiotensin I per ml of serum produced per h during incubation at 37°C. The average values we found in 35 normal subjects, maintained on a diet containing normal sodium and in a supine position during the hour preceding the sampling, was 1.26 ± 0.43 ng/ml/h.

The investigation of the 20 uremics was carried out in the same conditions. The determinations were conducted in 3 phases: a) immediately before the patient was introduced into the extracorporeal circuit (time t_0); b) after the rapid ultrafiltration phase

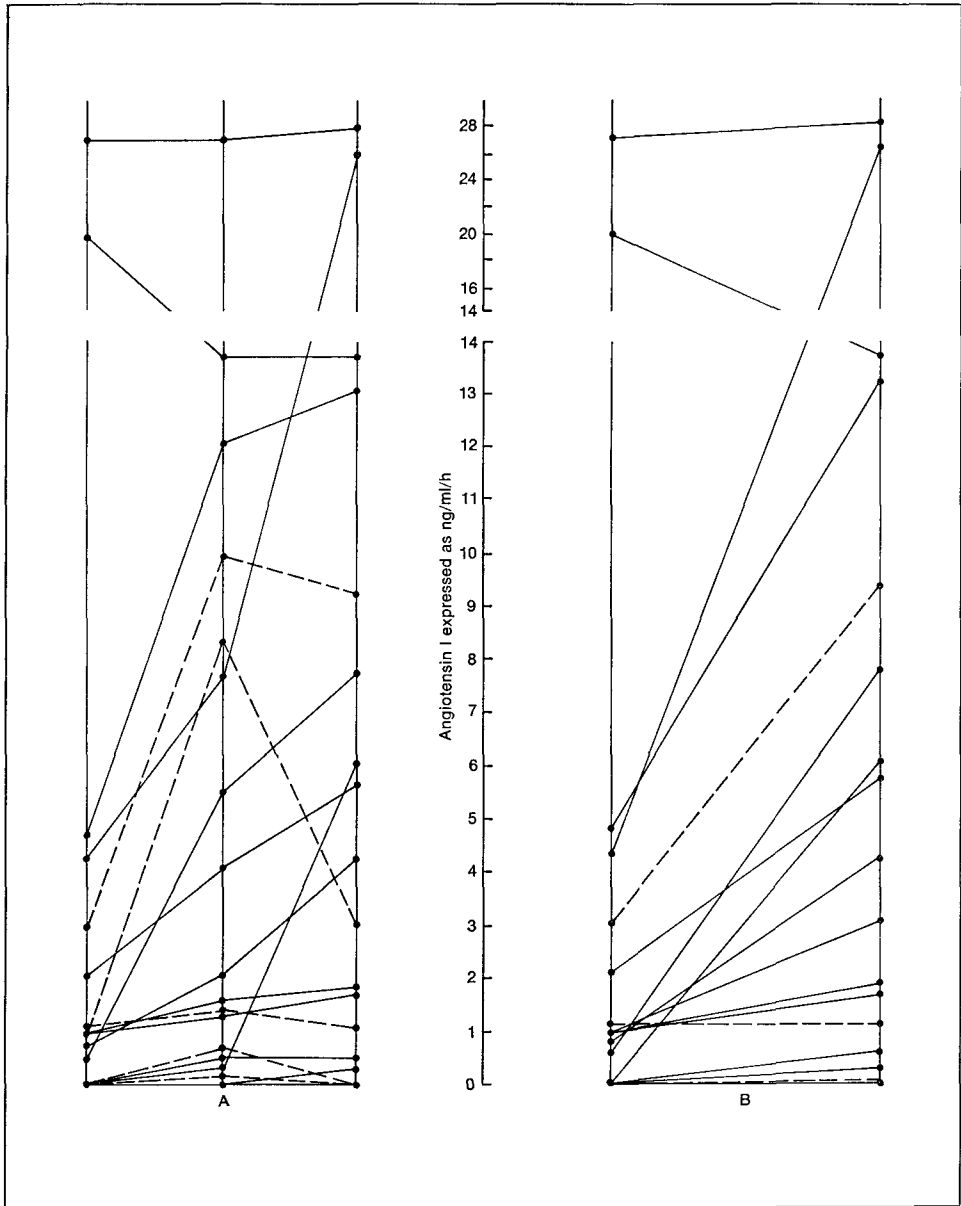


Fig. 1 - In A: valori di ARP colti ai tempi t_0 , t_1 , t_2 . In B: grafico di confronto costruito con i soli valori colti ai tempi t_0 e t_2 . È evidente la diversa efficacia di informazione dei due grafici rappresentati.

In A: values of PRA taken at the times t_0 , t_1 , t_2 . In B: graph showing comparison of the values taken at the times t_0 and t_2 only. The difference between the two graphs is evident.

nata e quindi dopo un periodo di applicazione di una pressione negativa nel circuito dializzante pari a -150 mmHg per un periodo di tempo di 3-4 h (tempo t_1); c) a conclusione della seduta dialitica della durata di 12 h, immediatamente prima della reiniezione del sangue contenuto nel dializzatore (tempo t_2).

Per tutta la seduta di emodialisi il paziente ha conservato la posizione supina.

Il sangue utilizzato per le determinazioni era ottenuto da una vena della piega del gomito mediante siringhe vacutainer preraffreddate, contenenti EDTA sodico nelle proporzioni di 1 mg/ml di sangue.

Contemporaneamente e in ciascuno dei 3 momenti elencati, venivano eseguiti prelievi per la determinazione del valore ematocrito, della sodiemia e della potassiemia.

Si sono inoltre costantemente annotate le variazioni del peso corporeo, valutate per mezzo di letto-bilancia, e della pressione arteriosa omerale destra.

Per tutti i 20 pazienti è stato utilizzato un dializzatore a piastra a 2 strati tipo Kiil, con erogazione centralizzata di un liquido dializzante in cui la concentrazione del Na^+ era di 136 mEq/l e quella del K^+ di 2 mEq/l.

RISULTATI (tab. 1)

A) Comportamento dei valori di attività renino-plasmatica (fig. 1)

1) Al tempo t_0 i valori di ARP sono risultati:

— indosabili o nettamente subnormali, oscillando da 0 a 0,31 ng/ml/h, con valore medio di 0,18 ng/ml/h in 8 casi;

— compresi nell'area del fisiologico, con valore medio di 0,916 ng/ml/h in 6 casi;

— francamente sopranormali, compresi tra 2,11 e 4,77 ng/ml/h, con valore medio di 3,54 ng/ml/h in 4 casi;

— molto elevati, pari rispettivamente a 20,3 e a 26,91 ng/ml/h in 2 casi.

2) Al tempo t_1 si sono rilevati:

— incrementi nei valori di ARP oscillanti tra un minimo del 40,81 % e un massimo dell'894,54 %, con un valore medio del 268,76 % in 9 casi (tab. 2).

of the morning and therefore after a period of application of a negative pressure in the dialysing circuit equal to -150 mmHg for a period of 3-4 hrs (time t_1); c) at the end of the dialysis of 12 hrs, immediately before the reinjection of the blood contained in the dialyser (time t_2).

Throughout the whole dialysis the patient was in a supine position.

The blood which was used for the measurement was obtained from a vein of the elbow fold with a precooled vacutainer syringe containing sodium EDTA (1 mg/ml of blood).

At the same time and during the 3 phases, blood samples were taken, in order to determine the value of hematocrit, natremia and kaliemia.

Variations of body weight were noted continuously, using automatic weighing beds, and the arterial right homeral pressure was controlled continuously.

For all the 20 patients a dialyser (Kiil Dialyser) was used which had a centralized distribution facility of the dialysing solution whose concentration of Na^+ was 136 mEq/l and that of K^+ was 2 mEq/l.

RESULTS (tab. 1)

A) Behaviour of the plasma renin activity values (fig. 1)

1) At the time t_0 the PRA values were:

— not measurable and clearly subnormal, varying from 0 to 0.31 ng/ml/h, with a mean value of 0.18 ng/ml/h in 8 cases;

— within the physiological range, with a mean value of 0.916 ng/ml/h in 6 cases;

— clearly above normal, varying between 2.11 and 4.77 ng/ml/h, with a mean value of 3.54 ng/ml/h in 4 cases;

— very high, with values of 20.3 and 26.91 ng/ml/h in 2 cases.

2) At the time t_1 values were observed which showed:

— increases of the values of PRA varying between a minimum of 40.81 % and a maximum of 894.54 % with a mean value of 268.76 % in 9 cases (tab. 2).

name	age	sex	hemo- dialytic months	P R A			Na ⁺			K ⁺			Ht			weight variations at:		
				t ₀	t ₁	t ₂	t ₀	t ₁	t ₂	t ₀	t ₁	t ₂	t ₀	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	
1st group	D.S.	28	♂	2	0	0.3	6.3	144	140.5	137.6	5.8	4.6	3.7	18	19	19	-0.450	-1.000
	V.E.	52	♀	3	0	0.11	0.011	137	139	135	3.9	4	3.2	16	17	18	-0.750	-0.200
	F.E.	39	♀	5	0	0.3	0	138	137	135	4.8	4.8	2.8	23	24	25	-1.000	-0.500
	L.E.	53	♀	2	0.08	0	0.28	136.8	140.8	138.2	4.7	2.8	3	21	23	23	-0.300	+0.100
	B.G.	50	♀	9	0.18	0.64	0.37	137	139	136.8	5.1	3.9	3.4	21	22	24	-0.750	-0.400
	T.V.	57	♂	< 1	0.27	0.54	0.55	139	138	139	4.7	3.5	3.5	18	18	20	-0.900	-1.200
	R.C.	41	♂	6	0.3	0.7	0	147.6	145.4	141	6.4	4.6	3.8	14	14.5	16	-0.300	-1.400
	S.C.	27	♂	2	0.31	0	0.03	141	139	141	5.3	3.5	4.4	14	14	17	-0.700	-1.900
	M.G.	33	♂	< 1	0.55	5.47	7.71	141	141	138	4.7	3.5	3.3	19	22	26	-1.300	-0.250
2nd group	C.M.	44	♀	8	0.77	2.05	4.18	141	138.2	135	5.2	3.9	3.8	26	30	31	-0.950	-0.300
	C.R.	38	♂	< 1	0.98	1.38	1.71	138	138	141	4.3	3.4	2.7	22	24	26	-1.050	+0.300
	M.P.	43	♂	1	1.04	8.40	3.31	141	138	139	5.8	3	3.5	22	25	29	-0.800	-1.600
	C.L.	28	♂	3	1.06	1.55	1.79	143.2	141	142	5.4	3.8	3.5	19	21	24	-0.900	-1.500
	D.F.	40	♀	1	1.10	1.43	1.13	138	139	139	4.1	3.6	3.4	23	23	23	-0.600	-0.300
	M.F.	39	♂	7	2.11	4.15	5.76	146	143.4	143	6.4	4.3	3.6	21	22	26	-0.800	-1.700
3rd group	A.S.	57	♂	6	3	10	9.3	144	141	139	4.9	4.4	3.8	21	22	22	-0.500	-0.500
	B.R.	40	♂	3	4.30	7.7	26	147.8	137.5	137.5	4.9	4	3.8	19	20	25	-0.900	-1.100
	F.G.	26	♂	< 1	4.77	12.13	13.11	138.2	136	137	6.8	4	3.8	19	23	26	-1.800	-1.500
	F.G.	38	♂	3	20.3	13.7	13.7	149	143.5	141	4.8	4.1	3.6	22	23	27.5	-1.100	-1.600
4th group	M.G.	38	♂	4	26.91	27.03	27.91	144	141	139	5.4	4.5	3.6	22	24	28	-0.600	-0.750

Tabella 1 - *Tabella riassuntiva dei dati colti ai tempi considerati: t₀, t₁, t₂.*
Table of the single findings taken at the time: t₀, t₁, t₂.

no.	$\frac{A_1 \cdot A_0 \cdot 100}{A_0}$	$\frac{A_2 \cdot A_0 \cdot 100}{A_0}$	$\frac{A_2 \cdot A_1 \cdot 100}{A_1}$	$\frac{P_{t_1} \cdot t_0 \cdot 100}{t_0}$	$\frac{P_{t_2} \cdot t_0 \cdot 100}{t_0}$	$\frac{P_{t_2} \cdot t_1 \cdot 100}{t_1}$	$\frac{H_{t_1} - H_{t_0} \cdot 100}{H_{t_0}}$	$\frac{H_{t_2} - H_{t_0} \cdot 100}{H_{t_0}}$	$\frac{H_{t_2} - H_{t_1} \cdot 100}{H_{t_1}}$
1	96.68	172.99	38.8	1.11	3.55	2.46	4.76	23.81	18.18
2	40.81	74.49	23.91	1.41	*	*	9.09	18.18	8.33
3	707.70	218.27	-60.60*	1.19	3.58	2.41	13.64	31.82	16.00
4	233.33	210.0	-7.00*	0.80	1.60	0.81	0.00	4.76	4.76
5	166.23	442.0	104.90	1.42	1.87	0.46	15.38	19.23	3.33
6	79.07	404.65	237.66	1.14	2.52	1.40	5.26	31.58	25.00
7	154.29	174.84	8.08	3.05	5.81	2.86	21.05	36.84	13.04
8	894.54	1301.81	40.95	2.80	3.17	0.38	15.79	36.84	18.18
9	46.22	68.86	15.48	1.30	3.74	2.47	10.53	26.32	14.29
	M 268.76	M 340.87	M 67.11	M 1.58	M 3.23	M 1.66	M 10.59	M 25.49	M 13.46
	S 311.49	S 382.58	S 81.67	S 0.79	S 1.31	S 1.01	S 6.56	S 10.37	S 6.98
	N 9	N 9	N 7	N 9	N 8	N 8	N 9	N 9	N 9
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Student t 1.....2	Student t 1.....3	Student t 2.....3	Student t 7.....8	Student t 7.....9	Student t 8.....9			
	t = 0.44	t = 1.66	t = 1.85	t = 3.84	t = 3.63	t = 2.87			
	n = 18	n = 14	n = 14	n = 18	n = 18	n = 18			
	2P = 0.65	2P = 0.11	2P = 0.07	2P < 0.005	2P < 0.005	2P = 0.01			

* valori soppressi * suppressed values

Tabella 2 - $A_0, A_1, A_2 = \text{ARP}$ ai tempi t_0, t_1, t_2 . $P = \text{peso corporeo in kg}$. $H_t = \text{ematocrito percentuale}$. Tabella che riassume le variazioni percentuali ai tempi considerati dell'attività renino-plasmatca, del peso corporeo e del valore ematocrito nei 9 casi che hanno dimostrato incrementi evidenti dell'ARP.

$A_0, A_1, A_2 = \text{PRA}$ respectively at times t_0, t_1, t_2 . $P = \text{body weight in kg}$. $H_t = \text{haematocrit}$. The table summarizes the percentage variation of the plasma-renin activity at the sampling times, body weight and haematocrit in the 9 patients with evident increases of PRA.

In valori assoluti l'ARP ha oscillato tra 1,38 e 12,13 ng/ml/h. In questo gruppo sono compresi tutti, ad eccezione di uno, i pazienti che al t_0 presentavano valori di ARP di ordine normale o francamente sopranormale. Il decimo caso ha dimostrato un incremento modesto, inferiore al 30 %.

— *Nessun incremento o incrementi assai modesti, tanto da conservare valori assoluti inferiori a quelli minimo-normali nei pazienti che al t_0 presentavano valori indeterminabili o sotto-minimali;*

— *valori persistentemente molto elevati nei 2 casi che al t_0 presentavano reperti nettamente sopranormali: in uno l'ARP si è mantenuta sostanzialmente immutata; nell'altro si è colta una diminuzione del 32,5 %.*

3) *Al tempo t_2 le variazioni dell'ARP rispetto al tempo t_1 sono apparse molto disomogenee:*

— *in 10 casi si sono rilevati incrementi, seppur di entità molto diversa e comunque rilevanti solo in 2 casi (in uno si passa da un valore di 0,3 ad un valore di 6,3 ng/ml/h; nell'altro da 7,7 a 26 ng/ml/h);*

— *in 7 casi si sono notati dei decrementi, di regola modesti, salvo che in un caso, in cui i valori al t_1 erano di 8,4 ng/ml/h e al t_2 di 3,31 ng/ml/h;*

— *in 3 casi, infine, gli spostamenti sono risultati nulli o sostanzialmente nulli.*

B) *Comportamento della pressione arteriosa (fig. 2)*

La casistica è stata valutata considerando sia la condizione pressoria arteriosa prima della collocazione dei malati in emodialisi di mantenimento, sia la facilità maggiore o minore alla correzione della pressione arteriosa col trattamento emodialitico, rispetto all'ARP colta nei singoli casi.

In tal modo è stato possibile identificare 4 gruppi di pazienti:

The absolute values of PRA varied between 1.38 and 12.13 ng/ml/h. This group includes all the patients, with one exception, which presented at t_0 values of PRA which were normal or clearly above normal. The 10th case showed a small increase, of less than 30 %.

— No increase or very small increases such that the absolute value remained below normal for those patients, who showed at t_0 unascertainable or subnormal values;

— persistent very high values in the 2 cases, which at t_0 presented results which were clearly above normal: one of them maintained PRA substantially unchanged; the other showed a reduction of 32.5 %.

3) At t_2 PRA changes appeared very unhomogeneous compared with t_1 :

— in 10 cases there were increases, of varying magnitudes and which were important however in only 2 cases (one increases from a value 0.3 to 6.3 ng/ml/h; the other from 7.7 to 26 ng/ml/h);

— in 7 cases decreases have been noted, usually small, except in one case, where t_1 was 8.4 ng/ml/h and t_2 3.31 ng/ml/h;

— in the 3 remaining cases the changes were zero or effectively zero.

B) *The behaviour of arterial blood pressure (fig. 2)*

The arterial blood pressure of the patients before maintenance dialysis treatment, and the ease of correction of the blood pressure by haemodialysis in respect to PRA was examined in each case.

In this way it has been possible to distinguish 4 groups of patients:

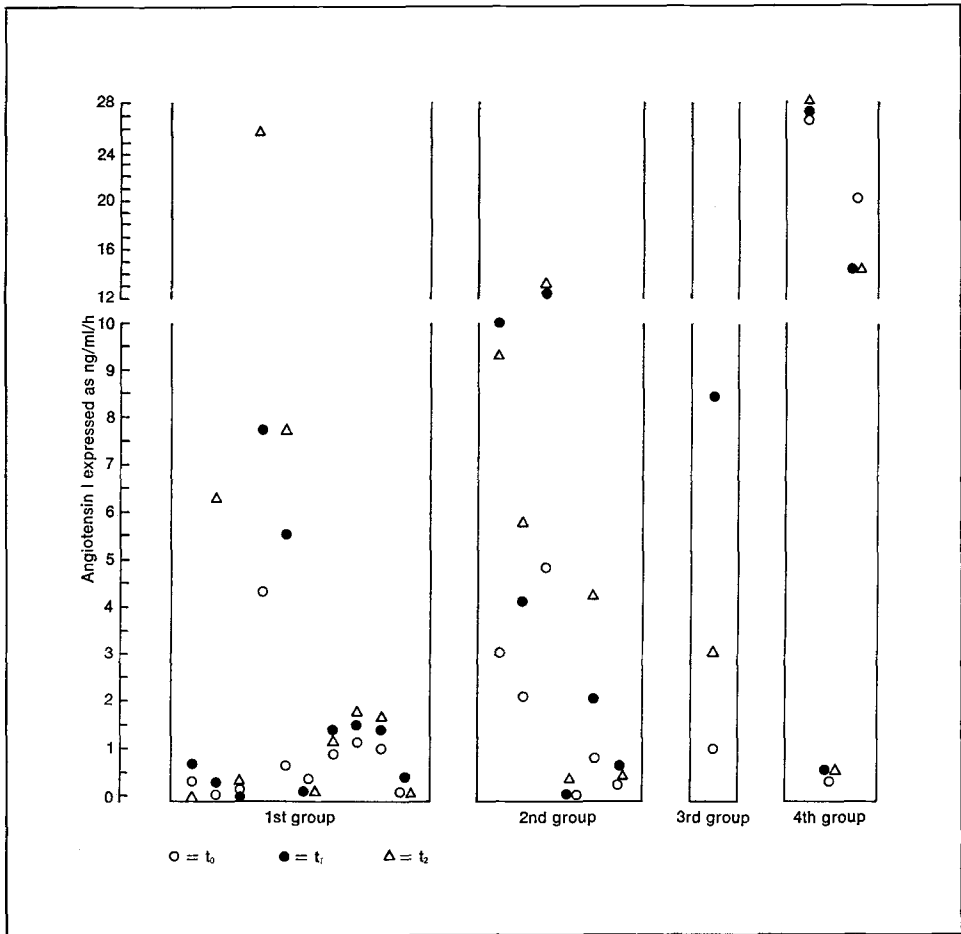


Fig. 2 - Distribuzione dei valori di attività renino-plasmatca, espressa per singolo malato ai tempi t_0 , t_1 , t_2 . La casistica è stata distribuita in quattro gruppi secondo il seguente criterio: 1° gruppo: soggetti normotesi prima della collocazione in emodialisi periodica; 2° gruppo: ipertesi arteriosi prontamente corretti dalla emodialisi periodica; 3° gruppo: ipertesi arteriosi corretti con difficoltà; 4° gruppo: ipertesi arteriosi non corretti con il trattamento emodialitico periodico.

Distribution of the values of plasma-renin activity, for each individual uremic patient at the times t_0 , t_1 , t_2 . The case material has been divided into four groups according to the following criteria: 1st group: uremics with normal blood pressure before being placed in maintenance dialysis; 2nd group: uremics with arterial hypertension promptly corrected by maintenance dialysis; 3rd group: uremics with arterial hypertension corrected with difficulty; 4th group: uremics with arterial hypertension not corrected by maintenance dialysis.

1) un primo gruppo di 10 malati che erano normotesi prima dell'inizio del trattamento emodialitico periodico:

— in 5 di questi, i valori di ARP sono risultati indeterminabili o nettamente subnormali al t_0 , mentre nei successivi momenti della curva angiotensinica si è rilevata una variazione si-

1) a first group of 10 patients who had normal blood pressure before maintenance haemodialysis:

— 5 of these showed values of PRA which were not measurable or clearly subnormal at t_0 , while the angiotensin curve at later times appeared with a significant change in only one case,

gnificativa solo in un caso, che ha presentato un incremento molto vistoso tra il t_1 e il t_2 ;

— in altri 4, i valori di ARP erano compresi nel range normale al t_0 con incrementi successivi di modesta entità realizzantisi tra il t_0 e il t_1 in 3 casi e con un incremento invece assai evidente nel 4° caso (da un valore al t_0 di 0,55 a un valore al t_1 di 5,47 ng/ml/h);

— nel 10° paziente di questa serie, infine, i valori di base erano francamente sopranormali (4,30 ng/ml/h) con incrementi netti sia al t_1 (7,7 ng/ml/h), sia ancor più al t_2 (26 ng/ml/h).

2) Un secondo gruppo di 6 malati con ipertensione arteriosa nella fase uremica terminale precedente alla collocazione in emodialisi periodica e nei quali la correzione dello stato ipertensivo si realizzava prontamente con il trattamento emodialitico:

— 2 di questi pazienti presentavano una ARP indeterminabile o nettamente subminimale al t_0 , con incrementi assai modesti durante la seduta di emodialisi;

— gli altri 4 presentavano dei valori di ARP di base normali (in un caso) o più o meno nettamente aumentati (in 3 casi).

In tutti si è ottenuto un incremento dell'ARP al t_1 , mentre al t_2 l'incremento è stato marcato in 2 casi e modesto in un terzo; nel 4° caso invece si è delineato un modesto decremento.

3) Una terza eventualità, costituita da un solo caso, in cui esisteva una ipertensione arteriosa prima della collocazione in trattamento emodialitico con valore di base della curva angiotensinica di ordine fisiologico: in questo paziente la correzione dell'ipertensione è risultata incompleta e difficile.

Al t_1 la curva dell'ARP dimostrava un incremento netto, passando da un valore di 1,04 ad un valore di 8,40 ng/

which showed an important increase between t_1 and t_2 ;

— other 4 showed PRA values in a normal range at t_0 with a small subsequent increase becoming apparent between t_0 and t_1 , in 3 cases, and being very evident in the 4th case (from a value at t_0 of 0.55 and a value at t_1 of 5.47 ng/ml/h);

— the 10th patient of this group showed basal values clearly above normal (4.30 ng/ml/h) with net increases also at t_1 (7.7 ng/ml/h), and even higher at t_2 (26 ng/ml/h).

2) A second group of 6 patients had hypertension in terminal renal failure before beginning maintenance haemodialysis and whose hypertension became normal immediately with dialysis treatment:

— 2 of these patients presented PRA values which were indeterminable or clearly subnormal at t_0 , with very small increases during haemodialysis;

— the other 4 patients showed basal normal values of PRA (one case) or increased values (in 3 cases).

All of them showed an increase of PRA at t_1 , while at t_2 the increase was easily apparent in 2 cases and small in the third case. The fourth case showed a modest decrease.

3) A third group, which consisted of one only case, showed hypertension before haemodialysis treatment with physiological basal value of the angiotensin curve: this case had an incomplete and difficult hypertension correction.

At t_1 the PRA curve had a net increase, passing from a value of 1.04 to a value of 8.40 ng/ml/h; at t_2 , however,

ml/h; il valore al t_2 delineava invece un netto decremento (3,31 ng/ml/h).

4) Un quarto gruppo di 3 casi con ipertensione arteriosa predialitica che non dimostrava tendenza alla correzione mediante la terapia depurativa periodica:

— uno di questi casi presentava un valore di ARP subminimale (0,27 ng/ml/h) e non dimostrava spostamenti significativi al t_1 e al t_2 ;

— gli altri 2 pazienti avevano valori di ARP molto elevati (rispettivamente di 20,3 e di 26,91 ng/ml/h). La curva dei valori di ARP si dimostrava rigida in un caso e con una deflessione al t_1 del 32,5 % senza ulteriori variazioni al t_2 nell'altro caso.

C) Distribuzione dei valori natriemici e kaliemici

Al t_0 i valori di natremia registrati sono risultati compresi entro i limiti della distribuzione fisiologica e precisamente tra un valore minimo di 136,8 e uno massimo di 147,6 mEq/l con un valore medio di 141,58 mEq/l.

Al tempo t_1 e al tempo t_2 i valori di natremia hanno presentato una modesta tendenza alla diminuzione, con valori medi rispettivamente di 139,81 e di 138,70 mEq/l.

Per quanto riguarda i valori di kaliemia, al t_0 essi sono risultati compresi tra 3,9 e 6,8 mEq/l con valore medio di 5,17 mEq/l.

Considerando l'area di escursione fisiologica compresa tra 3,8 e 5,11 mEq/l, valori sopranormali sono stati colti in 9 casi.

Al tempo t_1 si è abitualmente delineata una tendenza alla riduzione dei valori kaliemici (valore medio di 3,91 mEq/l), ulteriormente accentuatasi al t_2 (valore medio di 3,51 mEq/l).

Dall'analisi dei dati non è emersa alcuna correlazione dei livelli di ARP né con i valori natremici, risultati sempre in limiti fisiologici, né con le concentrazioni potassiemiche. A tale ri-

the value showed a net decrease (3.31 ng/ml/h).

4) A fourth group of 3 cases with predialysis hypertension which did not show a tendency for correction through periodical depuration treatment:

— one of these cases presented a minimal PRA value (0.27 ng/ml/h) and did not show significant changes at t_1 and at t_2 ;

— the other 2 patients had very elevated PRA values (the former 20.3 and the latter 26.91 ng/ml/h). The PRA curve was rigid in one and had a deflection at t_1 of 32.5 %, without further changes at t_2 in the other.

C) Distribution of natriemia and kaliemia values

At t_0 the measured natriemia values were within normal limits i.e. from 136.8 to 147.6 mEq/l with a mean value of 141.58 mEq/l.

At t_1 and at t_2 the natriemia values showed a tendency to decrease, with mean values of 139.81 and 138.70 mEq/l respectively.

The kaliemia values, at t_0 were between 3.9 and 6.8 mEq/l with mean values of 5.17 mEq/l.

Considering the normal physiological range to be between 3.8 and 5.11 mEq/l, above normal values were noted in 9 cases.

At t_1 a tendency for the kaliemia values to be reduced has always been observed (mean value of 3.91 mEq/l), being reduced further at t_2 (mean value of 3.51 mEq/l).

From the analysis of the experimental data no correlation of PRA levels emerged, with natriemia values, which were always within normal limits, or with the potassium concentrations. It

guardo va detto che i valori sopranormali della kaliemia riscontrati al t_0 sono apparsi dispersi indifferentemente su tutto il gruppo dei malati presi in esame.

D) Comportamento del peso corporeo

Durante la seduta di emodialisi extracorporea sono state colte variazioni ponderali tra i momenti t_0 e t_1 e tra i momenti t_1 e t_2 che nell'insieme della casistica sono apparse abbastanza uniformi.

Pur al di fuori di ogni significatività statistica, si è osservata, durante la fase di ultrafiltrazione, una certa tendenza ad un minor calo ponderale per il gruppo di malati a valori nulli o subnormali di ARP basale, mentre nel gruppo di pazienti che presentavano al t_0 valori di ARP normali o moderatamente sopranormali, i decrementi ponderali tendevano ad esprimersi con aliquote più importanti.

I cali ponderali realizzatisi tra t_1 e t_2 hanno presentato invece un comportamento meno omogeneo.

Mantenendo la suddivisione della casistica nei 4 gruppi differenziati dai diversi livelli di ARP di base, si è rilevato il seguente comportamento:

— nel 1° gruppo si sono realizzati decrementi ponderali compresi tra 300 e 1.000 g nell'intervallo t_0 - t_1 e variazioni comprese tra un incremento di 100 g e un decremento di 1.900 g nell'intervallo t_1 - t_2 ;

— nel 2° gruppo si sono avuti decrementi ponderali tra 600 e 1.500 g nell'intervallo t_0 - t_1 , variazioni comprese tra un incremento di 300 g e un decremento di 1.600 g nell'intervallo t_1 - t_2 ;

— nel 3° gruppo si sono avuti decrementi da 500 a 1.800 g tra t_0 e t_1 e da 500 a 1.700 g tra t_1 e t_2 ;

— nel 4° gruppo infine si sono realizzati decrementi rispettivamente di 600 e 1.100 g nell'intervallo t_0 - t_1 , di 750 e 1.600 g nell'intervallo t_1 - t_2 .

should be pointed out however, that the high kaliemia values found at t_0 , appeared to be dispersed differently in the whole group of patients examined.

D) Behaviour of body weight

During extracorporeal haemodialysis treatment weight changes have been noted between t_0 and t_1 and between t_1 and t_2 , which showed, overall, a rather uniform picture of the case material.

Despite the lack of statistic significance, it was observed, during the ultrafiltration phase, that there was a certain tendency to a small loss of weight for the group of patients, who had zero or low values of basal PRA, while the group of patients, who presented values of PRA which were normal or moderately above normal at t_0 , had an increasing tendency to show a weight decrease.

Weight decreases occurring between t_1 and t_2 showed a less homogeneous behaviour, however.

Maintaining the subdivision of the case material of the 4 groups of the different basal PRA, the following behaviour has been observed:

— in the 1st group weight decreases were observed noted of between 300 and 1,000 g in the interval t_0 - t_1 and changes varying from a increase of 100 g and to a decrease of 1,900 g in the interval t_1 - t_2 ;

— in the 2nd group weight decreases were noted between 600 and 1,500 g in the interval t_0 - t_1 , and changes ranging from an increase of 300 g to a decrease of 1,600 g in the interval t_1 - t_2 ;

— in the 3rd group decreases were noted from 500 to 1,800 g between t_0 and t_1 and from 500 to 1,700 g between t_1 and t_2 ;

— in the 4th group decreases were observed of 600 and 1,100 g in the interval t_0 - t_1 , of 750 and 1,600 g in the interval t_1 - t_2 .

Limitando poi la valutazione ai 9 pazienti in cui si sono colti i più sensibili incrementi di ARP, le variazioni ponderali, espresse in termini percentuali, sono apparse pari a un valore medio di $1,58 \pm 0,79$ tra il t_0 e il t_1 e a un valore medio di $1,66 \pm 1,01$ tra t_1 e t_2 (tab. 2).

E) Comportamento dei valori di ematocrito

Il rapporto percentuale plasma-globuli ha presentato, in tutti i 20 pazienti esaminati, una tendenza incrementale più o meno evidente.

Valutando più dettagliatamente i 9 casi con manifesto incremento dell'ARP, si è colto un aumento percentuale medio dei valori assoluti di ematocrito pari a $10,59 \pm 6,56$ tra t_0 e t_1 e un incremento medio pari a $13,46 \pm 6,98$ tra t_1 e t_2 (tab. 2).

Si tratta in entrambi i casi di incrementi statisticamente significativi, con 2P minore di 0,005, pur risultando la riduzione della quota plasmatica leggermente maggiore nell'intervallo di tempo tra t_1 e t_2 .

DISCUSSIONE

Gli elementi salienti che emergono da quanto esposto riguardano in primo luogo la identificazione, in seno alla casistica studiata, di gruppi in cui l'ARP di base ha presentato affinità di comportamento.

In 8 pazienti, pari al 40 % della casistica, si sono colti valori angiotensinomici basali francamente subnormali o nulli, con incrementi assai modesti, tali da mantenersi sempre al di sotto dei valori minimo-normali anche nei tempi successivi presi in esame. Per contro, in 2 gruppi di soggetti l'ARP di base si è espressa con valori di ordine fisiologico (6 casi) o con valori più o meno aumentati (4 casi). In tutti questi pazienti, salvo uno, i valori di ARP hanno realizzato, dopo la fase di ultra-

Considering the results obtained on 9 patients, whose PRA increases were evident, the weight changes had a mean value expressed in percentage of 1.58 ± 0.79 between t_0 and t_1 and a mean value of 1.66 ± 1.01 between t_1 and t_2 (tab. 2).

E) Behaviour of the haematocrit values

The haematocrit in all 20 patients examined showed increasing trend.

Evaluating the 9 cases which showed a PRA increase in detail, the percentage increase in the mean values of the haematocrit was 10.59 ± 6.56 between t_0 and t_1 and 13.46 ± 6.98 between t_1 and t_2 (tab. 2).

Both cases involved statistically significant increases, with a 2P of less than 0.005, although the decrease of the plasma fraction was slightly greater in the interval between t_1 and t_2 .

DISCUSSION

The most important factors which emerged from these data were firstly the identification of the groups, including the elaborated case material, where basal PRA showed a similar behaviour.

Eight patients, equal to 40 % of the case material, presented basal angiotensin values which were clearly subnormal or zero, with very modest increases, such as to always remain below the minimum-normal values and which remained so also at each characteristic time. By contrast, in 2 groups of patients the basal PRA was found to be normal (6 cases) or slightly increased (4 cases). In all these patients, except one, after a phase of rapid ultrafiltration, the PRA values increase by a

filtrazione rapida, incrementi di entità variabile ma sempre evidenti o anche molto evidenti.

In questi 2 gruppi di soggetti appare molto suggestivo il confronto tra l'incremento medio calcolato al t_1 e quello colto nella seconda parte, di durata nettamente maggiore, della seduta emodialitica. Il suddetto incremento medio è apparso infatti del 268,76 % tra il t_0 e il t_1 e del 67,11 % tra il t_1 e il t_2 .

Il dato acquista particolare significato se si tien conto che l'intervallo t_0-t_1 corrisponde alle sole 3-4 h in cui è stata esercitata l'ultrafiltrazione rapida.

Analizzando invece negli stessi pazienti i valori medi riguardanti i decrementi ponderali tra i momenti caratteristici della curva studiata, si osserva che essi appaiono sostanzialmente uguali (1,58 % tra t_0 e t_1 ; 1,66 % tra t_1 e t_2), ad indicare che i pazienti conseguono un decremento mediamente assai più rapido nella fase di deplezione acuta iniziale.

Consensualmente appaiono svolgersi le variazioni dell'ematokrito, nel senso di una riduzione della quota plasmatica: nelle due fasi che si concludono ai tempi critici t_1 e t_2 i valori di incremento dell'ematokrito appaiono abbastanza vicini e sostanzialmente assimilabili.

Un comportamento particolare è poi offerto dai 2 soggetti costituenti il 4° gruppo e contraddistinti da valori molto elevati di ARP: in essi il profilo della curva è dominato dal perdurare di alti livelli dell'attività reninica stessa e in un caso si può affermare l'esistenza di una vera e propria rigidità dell'ARP, il cui comportamento appare del tutto svincolato dalla stimolazione indotta dalla seduta di emodialisi.

L'uremico in trattamento emodialitico di mantenimento può pertanto presentare una increzione reninica di grado diverso: nella nostra casistica il gruppo ove tale increzione è nulla o irrisoria sembra grosso modo equivalere numericamente al gruppo con valori normali o moderatamente aumentati, mentre i

variable amount which was sometimes very large.

In these 2 groups of patients appears very suggestive the comparison between the mean increase calculated at t_1 and that revealed in the second part of the haemodialysis, which has a net longer duration. The mean increase described above was 268.76 % between t_0 and t_1 and 67.11 % between t_1 and t_2 .

The data is of particular importance when it is considered that the interval t_0-t_1 corresponds to only the 3-4 hrs during which the rapid ultrafiltration has been made.

In the same patients, the mean values of the weight loss during the same times it should be observed that they appear substantially equal (1.58 % between t_0 and t_1 ; 1.66 % between t_1 and t_2). This indicates that the patients lose weight more rapidly during the initial acute phase of the depletion.

Haematocrit changes seem to be due to a reduced plasma fraction. During the two phases which end at t_1 and t_2 , the magnitude of haematocrit increases seems to be rather substantially the same.

A special pattern is observed in the 2 patients of the 4th group and marked by very high values of PRA. Their behaviour is dominated by the duration of the high levels of renin activity and in one case the existence of a real rigidity of PRA must be confirmed, the behaviour of which seems to be completely free of the stimulus induced by the haemodialysis.

The uremic patient on maintenance haemodialysis treatment may, however, have a different renin increase. The group in our casistic, where this increase is zero or very small, seems to be numerically equal to the group with normal or slightly increased values. The cases which present very elevated PRA

casi che dimostrano livelli di ARP molto elevati offrono anche nei nostri malati un'incidenza statistica pari al 10 %, a conferma di quanto indicato anche da altri AA.²⁹ per quelle forme che abitualmente si associano a stati ipertensivo-arteriosi resistenti alla correzione mediante la deplezione idrica e sodica indotta dalla dialisi.

Di fronte poi allo stimolo realizzato dall'ultrafiltrazione rapida, i 2 gruppi di uremici a valori di ARP nulli o subnormali e a valori invece normali o soprannormali realizzano comportamenti opposti: nei primi infatti manca o rimane contenuta in entità irrilevanti la risposta iperinetiva reninica, che nel secondo gruppo si delinea sempre e spesso con notevole intensità.

Se poi si analizza l'andamento della curva costruita sui valori di ARP colti nei 3 tempi critici prescelti, si pone in evidenza che l'incremento dell'attività reninica appare assai più importante a conclusione della fase di ultrafiltrazione rapida che non nel più lungo intervallo successivo.

L'analisi statistica di queste variazioni, pur non fornendo valori di elevata significatività, consente di rilevare, confrontando le variazioni percentuali dell'ARP tra t_0 e t_1 e tra t_1 e t_2 , un t di Student pari a 1,66 con $2P = 0,11$.

L'ultrafiltrazione appare quindi uno stimolo efficace ad evidenziare l'attitudine dell'uremico alla risposta di ipercrezione reninica. Essa è in grado in primo luogo di indurre una sottrazione idrica e in via subordinata di favorire la deplezione sodica⁹: si realizza in tal modo una decurtazione volemica rapida, condizione che rappresenta, come è noto, uno degli stimoli fisiologici più efficienti all'increzione iuxta-glomerulare della renina, come sottolineato anche da KOTCHEN e Coll.¹³ nella loro indagine sugli uremici in trattamento emodialitico periodico.

BROWN e Coll.⁵ sottolineano invece soprattutto l'importanza, quale fattore di stimolo del sistema renina-angiotensina, dell'entità delle variazioni pon-

centrations, have a 10 % incidence in our patients. This confirms the findings of other authors²⁹ concerning those cases with hypertension that are resistant to a correction by water and sodium depletion induced by haemodialysis.

In contrast, the 2 groups of uremic patients, one with PRA zero or low and the other with normal or high values, show the opposite behaviour. In the former group, the hyperincretive response is absent or remains very small, while in the latter group the response is always present and is often substantial.

Analyzing then the behaviour of the curve based on the PRA values observed at 3 chosen times, it becomes evident that the increase of renin activity appears to be much more important at the conclusion of the rapid ultrafiltration phase than during the subsequent period.

The statistical analysis of these changes, though they do not reveal significant increases yield, when the percentage changes of PRA between t_0 and t_1 or between t_1 and t_2 are compared, a Student t equal to 1.66 with $2P = 0.11$.

Therefore ultrafiltration seems to be a useful stimulus to assess the uremic patient from the point of view of a renin hyperincretion response. It is able, to induce a water loss and, as a secondary effect, sodium-depletion⁹. This causes a rapid reduction in volume, a condition which represents one of the most efficient physiological stimuli to the juxta-glomerular increase of the renin, as KOTCHEN et al.¹³ outlined in their researches on uremics on long term haemodialysis.

BROWN et al.⁵ stress the importance, as a result of the stimulus of the renin-angiotensin system, of the size of the weight changes, as an indication of the

derali, quali espressioni di una sottrazione idrica dal comparto plasmatico.

L'analisi dei nostri pazienti, che hanno presentato variazioni ponderali assai variabili, induce a valorizzare non tanto l'entità della sottrazione idrica, e quindi della decurtazione volemica, quanto piuttosto la rapidità con cui essa si realizza.

Ciò non sembra essere contraddetto dalle considerazioni di BARJON e Coll.², quando ipotizzano che una esagerazione di incremento ponderale interdialitico, tale da richiedere poi l'applicazione durante la dialisi di una ultrafiltrazione particolarmente intensa, finisca col realizzare un iperstimolo alla secrezione di renina, cui può seguire, a lungo andare, la costituzione o almeno il mantenimento ed eventualmente l'aggravamento di una ipertensione arteriosa. È evidente che in questi casi l'iperstimolazione del sistema renina-angiotensina appare legata alle conseguenze dell'ultrafiltrazione rapida richiesta dagli esagerati incrementi ponderali interdialitici.

Un'altra considerazione che deve essere prospettata riguarda le influenze che il trattamento dialitico può esercitare, oltre che sul comparto idrico, anche sulla composizione sodica organica.

Recenti indagini sul comportamento del Na scambiabile nel corso di una seduta di emodialisi, eseguite da LAMPERI e Coll.¹⁴ hanno dimostrato una riduzione del pool sodico organico oscillante, in un gruppo di 6 pazienti, tra 1 e 2,5 mEq/kg, anche se di fronte a diminuzioni percentuali del peso corporeo e dei valori pressori medi assai diverse da caso a caso.

Pur non disponendo noi di un'indagine di questo tipo, abbiamo colto, in via indiretta e sia pure con ampie riserve, proprio nel gruppo di pazienti con più evidente attitudine alla reattività reninica, una tendenza quasi costante ad un decremento dei valori sodiemici, già al tempo t_1 , nonostante la contemporanea decurtazione volemica per sottrazione idrica.

Anche la verosimile sottrazione di una aliquota del Na scambiabile inter-

loss of water from the plasma compartment.

The analysis of our patients, who showed very different weight changes, marks not so much the size of the water loss, and therefore the reduction in volume, as the speed with which the loss occurs.

This does not seem to contradict the findings of BARJON et al.², when they suggest that an excessively large increase in interdialytic weight such as to require a particularly intensive application of an ultrafiltration during dialysis, causes a hyperstimulus of renin secretion. This may be followed, in the long term, by continued hypertension which may become worse. It is evident that in these cases the hyperstimulation of the renin-angiotensin system seems to be the result of the rapid ultrafiltration required by the excessive interdialytic weight increases.

Another consideration, is the influence of the haemodialysis, on the water compartment, and on the organic sodium composition.

Recent results on the behaviour exchangeable Na^+ during a dialysis treatment, obtained by LAMPERI et al.¹⁴ showed a reduction of the organic sodium pool in a group of 6 patients which varied between 1 and 2.5 mEq/kg, even if the percentage loss of body weight, and the blood pressure changes were very different for each case.

Although we do not have results of this type, we have observed, indirectly however, in that group of patients with the most evident renin reactivity, consistent a tendency for a reduction of blood sodium levels, at t_1 , despite the simultaneous reduction in volume due to loss of water.

The loss of a quantity of changeable sodium occurs therefore undoubtedly,

viene quindi indubbiamente come altro momento fisiologico di stimolazione della liberazione reninica, in linea con la ipotesi di THURAU e SCHNERMANN²³ e di WHITE³¹.

GUTKIN e Coll.¹¹ hanno indagato il comportamento della reattività reninica in corso di dialisi peritoneale, utilizzando soluzioni dializzanti a differente composizione, al fine di indurre o una grande perdita idrica e sodica, oppure una grande perdita sodica e una piccola perdita idrica o infine una piccola sottrazione sia sodica che idrica. Essi hanno colto differenze sostanziali di comportamento nei 3 casi: gli incrementi più vistosi di ARP si sono realizzati quando la soluzione dializzante conseguiva una cospicua sottrazione sia idrica che sodica; le altre due condizioni sperimentali esaminate si sono invece accompagnate ad aumenti solo lievi dell'ARP.

Questi AA., nell'interpretazione dei loro risultati, affermano che è indubbiamente possibile che l'ARP aumenti proprio in funzione delle variazioni di idratazione o di quelle emodinamiche, ma potrebbe anche avvenire che le procedure dialitiche (la dialisi peritoneale nella loro esperienza) rimuovano un inibitore reninico, con maggiore efficacia allorché si impieghino soluzioni dializzanti ipertoniche.

DEL GRECO e Coll.⁷, peraltro, a spiegazione del mancato incremento di renina dopo dialisi in una loro esperienza, avanzano l'ipotesi che le membrane di cuprophane del rene artificiale siano meno permeabili della sierosa peritoneale ad un eventuale inibitore della renina.

Le risultanze della nostra esperienza tenderebbero invece a suggerire un'altra interpretazione, essendosi colto — come si è detto — un incremento consistente o addirittura molto consistente dell'ARP in un numero di soggetti pari a quello in cui gli incrementi sono rimasti irrisori o nulli.

La reattività renino-plasmatica sembra accostarsi più strettamente non tanto alla possibilità della sottrazione di un

as another physiologic consequence of stimulation of the release of renin in accordance with the hypothesis of THURAU and SCHNERMANN²³ and WHITE³¹.

GUTKIN et al.¹¹ examined the behaviour of the renin reactivity during peritoneal dialysis, using dialysing solutions of different compositions, in order to induce either a large loss of water or sodium, or a large loss of sodium and a small loss of water, or a small loss of both sodium and water. They found substantial differences of behaviour in the 3 cases. The most significant rise of PRA occurred when the dialysing solution caused a large water and sodium loss. The other two experimental conditions were associated with only slight PRA increases.

These authors therefore suggested that although the PRA may increase as a consequence of the changes of hydration, as well as of haemodynamic changes, it might also be possible that the dialysis treatments (they used the peritoneal dialysis) remove a renin inhibitor, more effectively when hypertonic dialysing solutions are used.

DEL GRECO et al.⁷, on the other hand, in order to explain the absence of an increase in renin after dialysis, which they observed, suggest that the cuprophane membranes of the artificial kidney be less permeable than the peritoneal serosa to renin inhibitor.

Our results suggest another possible interpretation, having observed a consistent increase of PRA in a number of patients which is equal to the number in which the increase remained very small or zero.

The plasma-renin reactivity seems to approach nearer not the possibility of the withdrawal of an eventual renin

eventuale inibitore della renina, quanto piuttosto alla condizione endogena che consente una tale reattività. Ciò emerge in modo evidente dalle caratteristiche della nostra casistica, in cui tutti i pazienti erano sottoposti ad una seduta emodialitica svolgentesi con le stesse modalità, con le stesse apparecchiature e con lo stesso dializzante per l'uso di un sistema di erogazione centralizzato del liquido di dialisi.

Allorquando esiste questa possibilità da parte delle piccole masse renali alla produzione dell'enzima, l'elemento sostanziale che entra in gioco come fattore di stimolo ci sembra corrispondere proprio alle conseguenze insite nell'ultrafiltrazione; si tratta in particolare di conseguenze emodinamiche, legate alla riduzione volemica e alle sue ripercussioni.

L'altro elemento che si affianca di certo nel favorire — durante la seduta emodialitica — una attivazione del sistema renina-angiotensina è il comportamento del bilancio sodico.

I dati riportati da LAMPERI e Coll.¹⁴ trovano infatti conferma da parte di altri ricercatori^{4, 8, 16, 20, 21, 24}: per tutti questi AA. la depurazione extrarenale iterativa si accompagna obbligatoriamente a riduzione del Na totale organico ed è noto che una variazione della concentrazione sodica intrarenale può interferire coi meccanismi di liberazione reninica^{6, 28, 30}.

In altri termini, i due fattori che appaiono maggiormente coinvolti sul piano fisiopatologico sembrano identificarsi nella critica decurtazione volemica e nella diminuzione del patrimonio sodico organico, operanti, allorquando il sistema renino-incretore è ancora stimolabile, proprio a livello renale.

Occorre peraltro considerare che i meccanismi succitati, tuttora non ben chiariti nei loro più intimi comportamenti, sono operanti in reni morfologicamente e funzionalmente integri. È verosimile che la loro importanza sia diversa nell'uremico terminale in trattamento emodialitico, essendo, in questo

inhibitor, than an endogenous condition, that effects such a reactivity. This emerges clearly from our case material, where all the patients were dialysed under the same conditions, using the same dialysers and the same dialysates.

When the possibility of enzyme production from part of small renal mass exists, the significant stimulus factor seems to depend on the ultrafiltration. It is especially dependent on the haemodynamic consequences of the reduction in volume and with the repercussions of this.

The other factor which certainly contributes, during dialysis, towards the activation of the renin-angiotensin system, is the behaviour of the sodium balance.

The data reported by LAMPERI et al.¹⁴ and also other workers^{4, 8, 16, 20, 21, 24} confirm that the extrarenal iterative depuration is necessarily associated with a reduction of the total organic Na. It is known that a variation of the interrenal sodium concentration may interfere with the renin clearance mechanism^{6, 28, 30}.

In other words, the two factors which appear to be mainly involved on the physiopathological level, seem to manifest themselves in the reduction of the critical volume, and in the decrease of the organic sodium pool, operating, when the renin system is still capable of stimulation, only at the renal level.

It must be remembered that the mechanisms described above although still not fully understood in detail, are operating in kidneys which are morphologically and functionally intact. It is probable that their significance may be different in a terminal uremic patient on dialysis treatment. In this case it is

caso, più facilmente concepibile una maggiore influenza, quale fattore di liberazione reninica, della stimolazione barorecettoriale. Né si deve trascurare il possibile intervento di una stimolazione del sistema nervoso simpatico, specie per i suoi effetti a livello renale^{6, 30}: questa ipotesi potrebbe spiegare il maggior incremento dell'ARP al tempo t_1 della curva da noi realizzata nella gran parte dei casi in cui si documenta una reattività del sistema renina-angiotensina; nelle fasi successive (intervallo t_1 - t_2), infatti, si esaurirebbe l'effetto adrenergico, in quanto tipico meccanismo ad intervento critico.

Nella spiegazione di questi risultati, d'altra parte, potrebbe entrare in gioco anche un certo grado di risposta surrenalica, nel senso di una maggiore produzione di aldosterone, che potrebbe attenuare, con un meccanismo di feedback, la produzione reninica a livello iuxta-glomerulare.

Un'ulteriore considerazione a commento della nostra indagine riguarda le relazioni tra ARP e comportamento della pressione arteriosa. Anche nella nostra casistica, in accordo con quanto segnalato in letteratura, emerge la frequente assenza di un rapporto di interdipendenza tra i 2 parametri.

Esistono infatti situazioni di iperinnocrezione reninica senza ipertensione ed ipertensioni senza iperinnocrezione reninica, come è ben evidente in un nostro paziente in cui la pressione arteriosa presentava valori costantemente assai elevati e non correggibili con il trattamento emodialitico, mentre i livelli di ARP sono apparsi subminimali e non suscettibili di incremento ai vari tempi della curva intradialitica studiata.

D'altra parte, i valori di ARP più elevati sono stati colti proprio in 2 soggetti con ipertensione grave non correggibile con l'emodialisi.

La nostra casistica, nel suo insieme, com'è evidenziato dalla fig. 2, può essere suddivisa nei 4 gruppi già descritti nella presentazione dei risultati. Se non è possibile trovare una correlazione tra

easier to understand a greater influence of the baroreceptor stimulation as a factor in renin clearance. The possible presence of a stimulation of the sympathetic nervous system must not be ignored, particularly because of its effect at the renal level^{6, 30}. This supposition might explain the greater increase of PRA at t_1 observed by us in most of the cases in which a reactivity of the renin-angiotensin system exists. In the following phases (interval t_1 - t_2), in fact, the adrenergic effect would disappear, for it is a typical critical mechanism.

On the other hand, a certain degree of supra-renal response could be present, in the sense of a greater aldosterone production, which could subdue the renin production at the juxta-glomerular level, with a feed-back mechanism.

Our case material, in agreement with the literature, shows the frequent lack of an interdependent relationship between the PRA and the behaviour of the blood pressure.

Indeed, situations of increased renin levels without hypertension and hypertension without increased renin levels do exist. This is evident in one of our patients, who showed an arterial pressure with consistently very high values, which could not be corrected by haemodialysis, while the PRA rates were below normal and not susceptible to increase at the different times of the intradialytic curve.

On the other hand, the highest values of PRA have been observed in only 2 subjects with gross hypertension which could not be corrected by dialysis.

Our case material, seen as a whole, as it is shown in fig. 2, may be divided into 4 groups, which we have already described in the presentation of the results. While it is not possible to find

valori di pressione arteriosa e di ARP e neppure tra questi ultimi e attitudine del sistema renina-angiotensina a rispondere alla stimolazione indotta dall'emodialisi, tuttavia è indubbio che i pazienti normotesi prima dell'avvio del trattamento dialitico iterativo sono più numerosi nel gruppo di soggetti con livelli indeterminabili o subminimali di ARP, mentre il numero di pazienti ipertesi in fase predialitica è maggiore nelle altre 3 categorie descritte.

Nell'ambito dei risultati conseguiti, gli aspetti più interessanti appaiono pertanto corrispondere alla identificazione di una suddivisione della casistica non solo sulla base dei livelli reninici iniziali, ma anche sulla possibilità di dimostrare (in circa la metà dei casi studiati) l'esistenza di una reattività del sistema renina-angiotensina alla stimolazione realizzata dalla decurtazione volemica rapida indotta dall'ultrafiltrazione. Proprio a questo fine è apparsa di particolare utilità la elaborazione di una curva intradialitica dei valori di ARP in base ai dati rilevati ai tempi critici prescelti.

RIASSUNTO

Utilizzando un metodo di dosaggio radioimmunologico dell'angiotensina I, è stata costruita, in un gruppo di 20 uremici in trattamento emodialitico periodico, la curva dei valori di attività renino-plasmatica colti immediatamente prima dell'inserimento del paziente nel circuito extracorporeo, dopo 3-4 h di ultrafiltrazione ed alla fine della seduta, prima della reinfusione del sangue del dializzatore. I risultati conseguiti hanno evidenziato valori di attività renino-plasmatica di base indeterminabili o subnormali nel 40 % dei casi, mentre nel restante della casistica i valori sono apparsi normali, elevati o molto elevati. Lo studio delle curve intradialitiche di attività renino-plasmatica ha poi consentito di identificare un gruppo di pazienti in cui lo stimolo dell'ultrafiltrazione rapida ha posto in evidenza una reattività del sistema renina-angiotensina di entità varia, ma comunque sempre evidente o molto evidente. Il momento di maggior significato della curva intradialitica di attività renino-plasmatica è apparso coincidere con la fase di ultrafiltrazione rapida dimostrandosi in tal modo di valore determinante la deplezione acuta e rapida della volemia, senza peraltro una significativa correlazione con l'entità della sottrazione liquida. L'attività renino-plasmatica di base è apparsa in linea generale disgiunta dal comportamento della pressione arteriosa, pur essendosi più spesso rinvenuti valori normali o elevati in quei soggetti che erano ipertesi prima della collocazione in trattamento emodialitico periodico; i valori più elevati di attività reninica, inoltre, sono occorsi in 2 pazienti portatori di una condizione ipertensiva non correggibile col trattamento dialitico.

SUMMARY

Using a method for the radioimmunoassay of angiotensin I, in a group of 20 uremics on regular dialysis treatment, the curve of the values of the plasma-renin activity has been established; these values have been measured immediately before the patient was connected into the

a correlation between either the arterial blood pressure and the PRA or between the PRA and the ability of the renin-angiotensin system to respond to the stimulation induced by dialysis, it is apparent that patients with normal blood pressure, subjected to iterative dialysis treatment, are more numerous in the group of subjects with a zero or low value of PRA, while the number of patients with hypertension in predialytic phase is greater in the other 3 groups described.

Within the range of the results obtained, the most interesting aspects seem to be the subdivision of the case material on the basis of initial renin rates, and the possibility of showing (in nearly the half of the cases examined) the existence of a reactivity of the renin-angiotensin system to stimulation brought about by the rapid reduction in volume induced by the ultrafiltration. Just to this purpose the elaboration of an intradialytic curve of the values of PRA on the basis of the data pointed out at the chosen critical times appeared of a particular utility.

extracorporeal circuit, after 3-4 hrs of ultrafiltration and the end of the treatment, before the re-infusion of the blood from the dialyser. The results obtained showed zero or subnormal values of the plasma-renin activity at t_0 in 40 % of the cases. The values in the remaining cases appeared normal, elevated or very elevated. By examining the intradialytic curves of the plasma-renin activity, it has been possible to identify a group of patients in which the stimulus of rapid ultrafiltration has produced a reactivity of the renin-angiotensin system of different magnitudes which was however always evident. The most significant time of the intradialytic curve of the plasma-renin activity appeared to be rapid ultrafiltration phase. The acute and rapid depletion of the blood volume showed no significant correlation with liquid withdrawal. The plasma-renin activity appeared independent of the behaviour of the arterial pressure, although often normal or elevated values were noted in those subjects with hypertension before subjected to regular dialysis treatment. The highest values of renin activity occurred in 2 patients with conditions of hypertension which were not corrigible by dialysis treatment.

REFERENCES

- 1) BAGNI B., GILLI P., IMBIMBO G.C., SQUERZANTI R., FARINELLI A.: Determinazione dell'attività reninica plasmatica mediante radioimmunosaggio dell'angiotensina I - *La Ricerca Clin. Lab.* 1, 399, 1971.
- 2) BARJON P., MION C., ROCHE M., MION H., FLORENCE P., ISSAUTIER R., CHOUZENOUX R., MIROUZE J.: Activité rénine plasmatique et équilibre tensionnel chez les sujets en hémodialyse de suppléance - *J. Urol. Néphrol.* 76, 348, 1970.
- 3) BLAUFOX M.D., BIRBARI A.E., HICKLER R.B., MERRIL J.P.: Plasma Renin Activity in Homotransplant Recipients - *New Engl. J. Med.* 21, 1165, 1966.
- 4) BLUMBERG A., NELP W.B., HEGSTROM R.M., SCRIBNER B.H.: Extracellular Volume in Patients with Chronic Renal Disease Treated for Hypertension by Sodium Restriction - *Lancet* 2, 69, 1967.
- 5) BROWN J.J., CURTIS J.R., LEVER A.F., ROBERTSON J.I.S., DE WARDENER H.E., WING A.J.: Plasma Renin Concentration and the Control of Blood Pressure in Patients on Maintenance Haemodialysis - *Nephron* 6, 329, 1969.
- 6) DAVIS J.O.: What Signals the Kidney to Release Renin? - *Circulat. Res.* 28, 301, 1971.
- 7) DEL GRECO F., SIMON N.M., GOODMAN S., ROGUSA J.: Plasma Renin Activity in Primary and Secondary Hypertension - *Medicine (Baltimore)* 46, 475, 1967.
- 8) FUNCK-BRENTANO J.L., MERY J.P.H., VANTELON J., JUNGERS P., ZINGRAPH J.: Le sodium échangeable des malades atteints d'urémie chronique, soumis à des hémodialyses répétées; ses relations avec la pression artérielle - *Proc. europ. Dialysis and Transplant Ass.* 1, 203, 1964.
- 9) GALLETTI P.M.: Theoretical Considerations about Artificial Kidneys - *Proc. 3rd Int. Congr. Nephrol., Washington, 1966.* Karger, Basel/New York, 1967; vol. 3, p. 237.
- 10) GLEADLE R.I., BROWN J.J., CURTIS J.R., FRASER R., LAWSON D.H., LEVER A.F., LINTON A.L., McVEIGH S., ROBERTSON J.I.S., DE WARDENER H.E., WING A.J.: Plasma Renin Concentration and the Control of Blood Pressure in Patients with Chronic Renal Failure: the Effects of Haemodialysis - *Proc. europ. Dialysis and Transplant Ass.* 6, 131, 1969.
- 11) GUTKIN M., LEVINSON G.E., KING A.S., LASKER N.: Plasma Renin Activity in End-Stage Kidney Disease - *Circulation* 40, 563, 1969.
- 12) HABER E., KOERNER T., PAGE L.B.: Immunoassay for Angiotensin I and its Application to Determination of Renin Activity - *Circulation* 38, (Suppl. 6), 91, 1968.
- 13) KOTCHEN T.A., KNIGHT E.L., KASHGARIAN M., MULROW P.J.: A Study of the Renin-Angiotensin System in Patients with Severe Chronic Renal Insufficiency - *Nephron* 7, 317, 1970.
- 14) LAMPERI S., SITIA L., BANDIANI G.: Valori pressori e contenuto organico di sodio nella fase pre- e post-dialitica, valutati in pazienti uremici sottoposti a trattamento dialitico continuato - *Minerva Nefrol.* 16, 51, 1969.
- 15) NIELSEN I., CLAUSEN E., JENSEN G.: Plasma Renin Activity in Chronic Nephropathy - *Acta med. scand.* 188, 351, 1970.
- 16) PAGE I.H., MAC CUBBIN J.W.: *Renal Hypertension* - Year Book Medical Publishers Ed., Chicago, 1968.
- 17) PANSINI R.: Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (sintesi critica) - *Riv. crit. Clin. med.* 69, 99, 1969.
- 18) REUBI F., HODLER J.: L'activité rénine au cours des néphropathies parenchymateuses avec et sans hypertension - *Act. Néphrol. Hôp. Necker, Paris, 1968.* Médicales Flammarion éd.; p. 221.

- 19) RIPA R., ALVISI R., SALZANO S., BAGGIONI G.F.: Studio della renina e reno-medullina plasmatiche nell'uremico cronico in trattamento emodialitico extracorporeo - *Minerva med.* 61, 5219, 1970.
- 20) SAFAR M., FENDLER J. P., WEIL B., BEUVE-MERY P., BRISSET J. M., IDATTE J. M., MEYER PH., MILLIEZ P.: Étude hémodynamique, isotopique et biologique des variations tensionnelles chez les sujets en hémodialyse chronique, après binéphrécomie et après transplantation rénale - *Acta Néphrol. Hôp. Necker, Paris, 1969. Médicales Flammarion éd.*; p. 61.
- 21) SETO D., FRITZ W., NAKAMOTO S., KOLFF W. J.: Effect of Bilateral Nephrectomy and of Sodium and Water Content on Hypertension - *Trans. Amer. Soc. artif. intern. Org.* 9, 35, 1963.
- 22) SIEMENSEN H. C., AUGUSTIN H. J., BAUDITZ W.: Verhalten der Plasma-Renin-Aktivität unter Hämodialyse und Orthostase bei chronischer Nephropathie - *Klin. Wschr.* 48, 1380, 1970.
- 23) THURAU K., SCHNERMANN J.: Die Natriumkonzentration an den Macula-Densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerularumfiltrat - *Klin. Wschr.* 43, 410, 1965.
- 24) TOUSSAINT CH., ALEXANDRE G. P. J., VAN GEERTRUYDEN J., MICHELSSEN P., VEREERSTRAETEN P., VAN YPERSELE DE STRIHOU CH.: Correction du syndrome hypertensif par la néphrécomie bilatérale - *Acta Néphrol. Hôp. Necker, Paris, 1966. Médicales Flammarion éd.*; p. 187.
- 25) TOUSSAINT CH., VERNIARY A.: Renin and Hypertension (Letter to the Editor) - *New Engl. J. Med.* 276, 350, 1967.
- 26) TRAEGER J., ZECH P., SASSARD J., POZET N.: Étude de l'action pressive de l'angiotensine (test de Kaplan) et de l'activité rénine chez les insuffisants rénaux chroniques traités par les épurations extrarénales répétées. Effets des diurétiques, des soustractions liquidiennes et de la déplétion potassique - *Univ. med. Canad.* 97, 1399, 1968.
- 27) TU W. H.: Plasma Renin Activity in Acute Tubular Necrosis and Other Renal Diseases Associated with Hypertension - *Circulation* 31, 686, 1965.
- 28) VANDER A. J., LUCIANO J. R. L.: Effects of Mercurial Diuresis and Acute Sodium Depletion on Renin Release in Dogs - *Amer. J. Physiol.* 212, 651, 1967.
- 29) VERTES V., CANGIANO J. L., BERMAN L. B., GOULD A.: Hypertension in End-Stage Renal Disease - *New Engl. J. Med.* 280, 978, 1969.
- 30) WESSON L. G.: Physiology of the Human Kidney - Grune and Stratton, New York, 1969.
- 31) WHITE F. N.: Control of Renin Secretion in the Dog - *Circulation* 32, 219, 1965.

Requests for reprints should be addressed to:

ALBERTO FARINELLI
*Servizio di Nefrologia
 Arcispedale S. Anna
 44100 Ferrara - Italy*

Traduzione a cura degli AA.