

IN DEPTH REVIEW

# Ruolo dell'infiammazione nell'anemia renale



Andrea Icardi<sup>1</sup>, Paolo Sacco<sup>1</sup>, Alice Tarroni<sup>1</sup>, Laura Cappelletti<sup>2</sup>, **Mario Cozzolino**<sup>2</sup>

(1) *Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedali La Colletta e Villa Scassi, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL 3, Arenzano e Genova*

(2) *Laboratorio di Nefrologia Sperimentale, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano*

Corrispondenza a: Mario Cozzolino, MD, PhD, FERA; Assistant Professor in Nephrology; Dipart. of Health Sciences - School of Medicine; University of Milan; Renal Division, San Paolo Hospital; Milan, Italy; Ph: +39.2.81844381; E-mail: [mario.cozzolino@unimi.it](mailto:mario.cozzolino@unimi.it)

Mail autore corrispondente: [Mario Gennaro Cozzolino](mailto:mario.gennaro.cozzolino@unimi.it)

## Abstract

L'utilizzo clinico della eritropoietina (EPO) ricombinante umana nella terapia dell'anemia renale, che ha avuto inizio nella seconda metà degli anni '80, ha comportato grandi benefici nel controllo di questa complicanza, migliorando la qualità della vita, particolarmente nei pazienti in emodialisi (ED) e riducendo in maniera sostanziale la necessità di emotrasfusioni. Questi risultati hanno dimostrato in modo definitivo la primaria importanza del deficit di EPO nella patogenesi dell'anemia, in corso di malattia renale cronica (MRC), che è caratterizzata da emazie normocitiche e normocromiche con riduzione reticolocitaria relativa e che è da considerarsi prevalentemente di tipo ipoproliferativo. Tuttavia il riscontro, in una minoritaria, ma clinicamente significativa quota di soggetti trattati con fattori stimolanti l'eritropoiesi (ESA), di una ridotta risposta della serie rossa ha anche confermato la multifattorialità patogenetica dell'anemia renale, rappresentata da elementi causali che sono co-responsabili sia del grado di anemia sia della resistenza agli ESA. Pertanto l'identificazione delle cause di anemia EPO-indipendenti e che sono responsabili della resistenza agli ESA è fondamentale per la gestione terapeutica non solo della complicanza anemica, ma anche della MRC nel suo complesso. I dati della letteratura sono concordi nel considerare l'infiammazione, fra gli elementi patogenetici dell'anemia renale e di iporisposta all'EPO, di grande rilevanza scientifica e clinica, tuttavia le modalità del percorso attraverso le quali nei pazienti con MRC si instaura lo stato infiammatorio e si producono i suoi effetti inibitori non sono a tutt'oggi completamente determinate, con ripercussioni negative sulla ottimizzazione, in termini di efficacia e di costi, delle terapie prescritte.

Parole chiave: Anemia, Infiammazione, Malattia renale cronica

## Abstract

It is well-known the central role of inflammation in the inhibition of erythropoiesis and iron availability in chronic kidney disease (CKD) patients with erythropoietin (EPO)-resistant anaemia. This inflammatory action is mediated by suppressive cytokines (i.e. IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) inhibiting differentiation and proliferation activities of erythroid cells in the EPO-independent phase of erythropoiesis and stimulating hepcidin production for iron retention in reticulo-endothelial system and enterocytes. EPO resistance is associated with adverse outcomes, such as cardiovascular disease, faster progression to end stage renal disease and mortality. Treatment of the causes of EPO hyporesponsiveness including chronic inflammation results in an improvement of anaemia and a reduction in EPO requirements.

## Introduzione

La generica definizione di iporisposta/resistenza agli ESA si riferisce al mancato raggiungimento del target di emoglobina (Hb) o al suo mantenimento a fronte di dosi di ESA superiori alle usuali. Questa condizione è stata associata a un decorso clinico negativo, con incremento della morbilità cardiovascolare, più rapida progressione della MRC ed aumento della mortalità [1] (full text), [2], [3] (full text). L'outcome avverso di questi pazienti è conseguenza da una parte dell'insufficiente individuazione e, quindi, del trattamento dei fattori che ostacolano l'azione degli ESA e che interferiscono negativamente anche su diversi sistemi ed apparati, dall'altra è stato messo in relazione con i potenziali effetti non-eritropoietici degli ESA somministrati ad alte dosi.

## L'infiammazione nella MRC

La prevalenza di livelli aumentati dei markers dell'infiammazione nei soggetti con MRC è così elevata, che numerosi Autori identificano la MRC come una condizione infiammatoria, al pari di altre malattie croniche, quali l'aterosclerosi e l'insufficienza cardiaca [4], [5].

A livello renale il processo infiammatorio, frequentemente causa iniziale, diventa un attore protagonista nella progressione della MRC, attraverso l'infiltrazione cellulare di linfociti T e di macrofagi nel parenchima, con produzione di citochine a doppia azione, pro-fibrotica e reclutante nuove cellule flogistiche, che mantengono il circolo vizioso fibrogenetico [6] (full text).

Più evidente nei pazienti in ED e nei trapiantati con outcome complicato, lo stato infiammatorio sistemico è strettamente correlato con la disfunzione endoteliale, le calcificazioni vascolari, la malnutrizione e l'anemia, che giustificano l'alta frequenza di complicanze cardiovascolari [7] (full text), [8]. Nei pazienti con MRC stadio 5 la presenza di infiammazione si

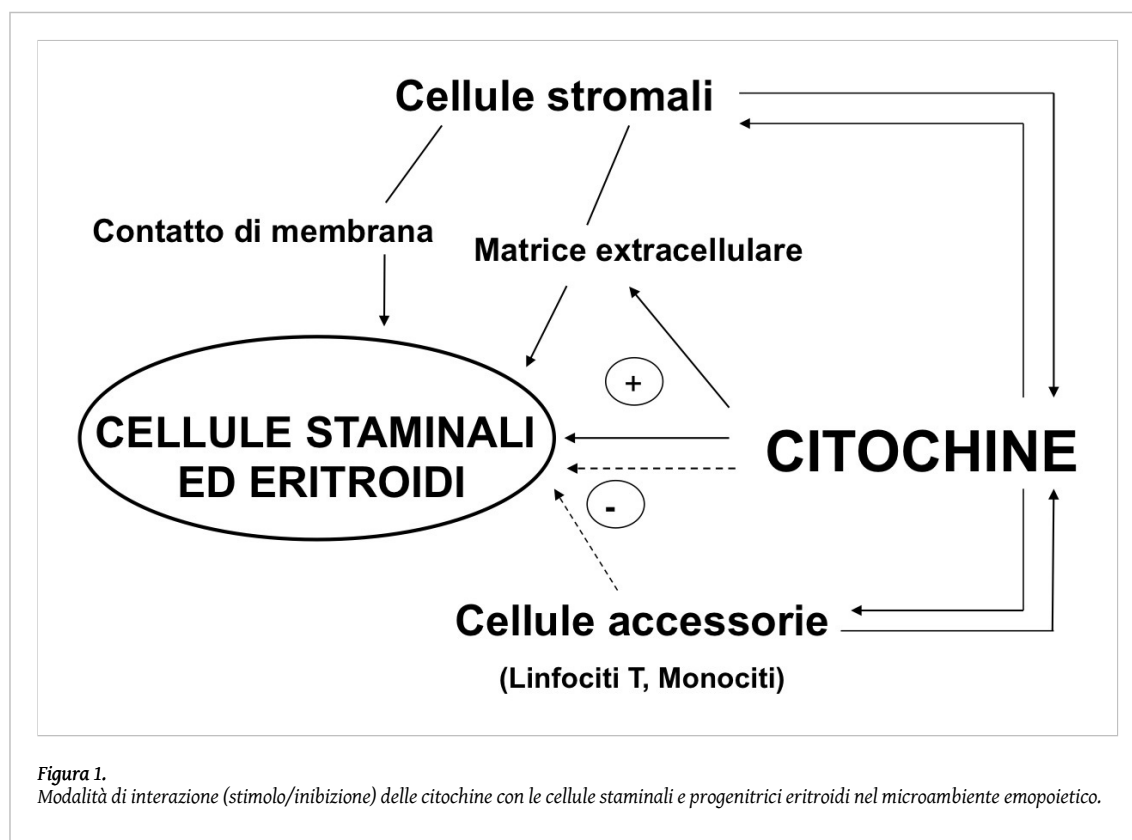


Figura 1.  
Modalità di interazione (stimolo/inibizione) delle citochine con le cellule staminali e progenitrici eritroidi nel microambiente emopoietico.

associa ad una più elevata mortalità rispetto ai controlli [9] (full text). I fattori causali dello stato infiammatorio nei pazienti con MRC sono riportati nella tabella 1.

## L'anemia renale e lo stato infiammatorio

In letteratura i dati che dimostrano l'associazione fra infiammazione, anemia e resistenza agli ESA nei pazienti con MRC si sono consolidati nel corso del tempo, prevalentemente attraverso l'evidenza di una correlazione diretta tra i livelli sierici del più comune marker infiammatorio, la Proteina C Reattiva (PCR), la gravità dell'anemia e la dose di ESA [10], [11] (full text). In ED gli elevati livelli sierici delle citochine pro-infiammatorie, in particolare della Interleukina 6 (IL-6), hanno confermato questa associazione, con effetto antagonista sulla risposta all'EPO [12].

Le citochine intervengono nei diversi stadi di produzione midollare eritrocitaria.

L'eritropoiesi, che ha inizio con la differenziazione nel senso della serie rossa della cellula primordiale totipotente, dipende dalle proprietà dei progenitori e dei precursori eritroidi e dall'interazione con cellule stromali (fibroblasti, adipociti, macrofagi, cellule endoteliali), accessorie (monociti, T-linfociti) e con la matrice extracellulare nell'ambito del complesso microambiente emopoietico. La regolazione dell'eritron è controllata da fattori di crescita/citochine prodotte dalle cellule stromali e accessorie o provenienti da altre sedi, come è il caso dell'EPO, di origine renale. In condizioni fisiologiche, le prime fasi dell'eritropoiesi (differenziazione eritroide e non EPO-dipendente) sono pilotate da diversi tipi di citochine che hanno effetto stimolante le cellule staminali e i progenitori eritroidi più precoci (BFU-e). L'immunoattivazione infiammatoria coinvolge le cellule accessorie del microambiente emopoietico, con conseguente produzione e rilascio di citochine ad effetto inibitorio [IL-6,  $\gamma$ -interferone (IFN- $\gamma$ ), fattore tumorale di necrosi- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], che interferiscono negativamente sui processi di differenziazione e di proliferazione. Anche nella fase eritropoietica EPO-dipendente le citochine pro-infiammatorie esercitano un'azione soppressiva sia sui progenitori eritroidi, verosimilmente alterandone la sensibilità all'EPO, sia sull'ormone stesso, con effetto antagonista il ruolo anti-apoptosico ed inibitorio della sintesi [13], [14] (full text) (Figura1).

**Tabella 1.** Cause di infiammazione nei pazienti con MRC.

|  |
|--|
| Malattia infiammatoria (renale o sistemica)                              |
| Infezioni (batteriche, virali, fungine)                                  |
| Stress ossidativo  |
| Sovraccarico di volume   |
| Co-morbilità (aterosclerosi sistemica, scompenso cardiaco, diabete)      |
| Ridotto introito proteico e calorico                                     |
| Diminuzione della clearance delle citochine                              |
| Deficienza di vitamina D nativa/attiva                                   |
| <b>Specifiche dell'emodialisi</b>  |
| Cateterismo venoso centrale (infezione, immunoattivazione da componenti) |
| Interventi chirurgici per l'allestimento dell'accesso vascolare          |
| Infezioni periodontali   |
| Bioincompatibilità della membrana di dialisi                             |
| Depurazione inadeguata   |
| Impurità microbiologiche nel liquido di dialisi                          |
| Fenomeni intradialitici di instabilità vascolare                         |
| <b>Specifiche della dialisi peritoneale</b>                              |
| Peritonite   |
| Infezioni del tunnel   |
| Esposizione continua alla soluzione dialitica peritoneale                |
| Stress carbonilico (accumulo di AGEs)                                    |
| <b>Specifiche del trapianto</b>  |
| Episodi di rigetto   |

La disponibilità marziale necessaria per la sintesi dell'eme nei precursori eritroidi è limitata dall'infiammazione. Nei pazienti in ED con EPO resistenza sono stati riscontrati più elevati livelli di ferritina, PCR e IL-6 rispetto ai controlli non anemici e questa correlazione è stata estesa ad altri indicatori dello stato del ferro (epcidina, proepcidina) ed infiammatorio (TNF- $\alpha$ ) [15]. La carenza funzionale di ferro è da considerarsi un'importante causa di ridotta risposta agli ESA. Aumentati livelli di citochine circolanti (IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) stimolano i macrofagi del sistema reticoloendoteliale ad una maggiore captazione e ritenzione marziale [13]. Nell'anemia da infiammazione, la sintesi epatica di epcidina, mediatore chiave dell'omeostasi ferrica, aumenta, per l'effetto stimolante della IL-6, attraverso il segnale della "Bone Morphogenetic Protein" (BMP) [16]. L'incarceramento del ferro da parte dei macrofagi e degli enterociti, conseguente all'incremento della epcidina, comporta una riduzione della disponibilità marziale per la sintesi dell'eme e compromissione dell'eritropoiesi [5].

Nei pazienti con MRC l'infiammazione è stata associata, unitamente ad altri fattori, quali lo stress ossidativo e la ritenzione di soluti, ad alterazioni funzionali e morfologiche della membrana eritrocitaria, con conseguente riduzione della sopravvivenza dei globuli rossi [17]. E' stata inoltre segnalata un'azione citochinica (in particolare da parte di TNF- $\gamma$ ) inducente il rilascio di radicali liberi di origine macrofagica, con conseguente danno eritrocitario, in corso di anemia da infiammazione [18]. Da rilevare che la modesta riduzione della vita media eritrocitaria in corso di MRC non avrebbe un ruolo nel determinare la severità dell'anemia, se la risposta eritropoietica fosse, in questi pazienti, adeguata, a conferma della centralità patogenetica dell'ipoprodotto midollare a carico della serie rossa.

## Opzioni e prospettive di terapia dell'anemia e della EPO-resistenza secondarie ad infiammazione

Individuata la componente infiammatoria come fattore causale della deficitaria correzione dell'anemia o del problematico mantenimento del target emoglobinico, l'atteggiamento terapeutico obbligato è quello di evitare alte dosi di ESA, perché avrebbero uno sfavorevole rapporto costo/beneficio e potrebbero risultare potenzialmente rischiose per il paziente. In pazienti in DP, alcuni Autori hanno dimostrato un effetto anti-infiammatorio (riduzione dei livelli sierici di TNF- $\alpha$ ) dopo sostituzione dell'EPO ricombinante umana con darbepoetina (DPO) [19]. Questo riscontro potrebbe giustificare in parte i risultati a favore di una progressiva riduzione della dose di DPO nella fase di mantenimento del target di Hb nei pazienti in ED [20], tuttavia non appare così consistente per dare indicazione al cambiamento del tipo di ESA.

L'obiettivo primario della terapia si rivolge alla cura dell'infiammazione e dei fattori scatenanti, alcuni dei quali, purtroppo, non sono modificabili. Invero dati sperimentali e clinici, per la maggior parte di recente divulgazione, suggeriscono un ampliamento delle possibilità di trattamento, alcune delle quali non ancora utilizzabili nella pratica clinica, altre applicabili non sempre su larga scala, ma da considerare nella personalizzazione terapeutica, che rappresenta comunque la modalità per poter ottenere il migliore risultato possibile.

## Trattamento della malattia di base e delle co-morbilità

La terapia mirata delle malattie infiammatorie sistemiche che sono state la causa iniziale della MRC o che rappresentano un'importante co-morbilità risulta fondamentale per il controllo della severità dell'anemia e per consentire un'adeguata risposta all'EPO. Anche di fronte a nefropatie primitive, quali la glomerulonefrite rapidamente progressiva, l'utilizzo di immunomodulanti ha effetto sulla componente infiammatoria dell'anemia di accompa-

gnamento. Un'attenzione particolare va riservata alla malnutrizione, documentata dai ridotti livelli di albumina sierica, che correlano con infiammazione ed EPO resistenza: sono da applicare tutti i presidi indicati, compresa l'infusione di micronutrienti, per invertire la tendenza verso la cachessia.

### Prevenzione e cura delle infezioni

Gli eventi clinici di natura infettiva possono essere il più importante fattore predittivo di innalzamento dei markers infiammatori nei pazienti uremici. Una sottostimata, ma frequente causa di infiammazione e di EPO resistenza nei pazienti in ED è rappresentata dall'infezione cronica del periodonto [21]. È pertanto raccomandabile la stretta sorveglianza odontoiatrica dell'igiene orale nei dializzati (non solo da effettuarsi in previsione del trapianto), che comporta un sensibile miglioramento dei valori di PCR e di Hb [22].

Nei pazienti in DP con peritonite il riconoscimento precoce del microrganismo responsabile e l'antibiototerapia mirata evitano che l'infezione sviluppi uno stato infiammatorio prolungato, con conseguenti effetti midollari e periferici sulla massa eritrocitaria e sulla risposta all'EPO. In caso di peritoniti recidivanti, la persistenza dell'infiammazione e della resistenza all'EPO sono da considerarsi tra i fattori decisivi per il trasferimento ad altra metodica dialitica extracorporea.

### Accessi vascolari, materiali e modalità di dialisi

Il tipo di accesso vascolare è strettamente collegato al grado di infiammazione ed alla risposta all'EPO. I pazienti portatori di catetere venoso centrale (CVC) per emodialisi presentano una maggiore EPO resistenza rispetto ai soggetti con allestita fistola artero-venosa (FAV). Questo riscontro è in rapporto principalmente con la più elevata frequenza di infezioni da germi Gram+, tuttavia l'aumento dei markers infiammatori si rileva anche nei dializzati con CVC non infetto, verosimilmente a causa dell'instaurarsi di immunoattivazione verso componenti del CVC, in particolare siliconiche. Nei pazienti incidenti in ED portatori di CVC tunnelizzato non infetto, la sostituzione con FAV entro sei mesi comporta riduzione della PCR associata miglioramento dell'Hb e diminuzione della dose di EPO [23].

L'interazione fra il sangue ed i materiali non biologici del circuito extracorporeo e la presenza di impurità microbiologiche nel liquido di dialisi stimolano l'attivazione di sistemi pro-infiammatori linfo-monocitari produttori di citochine. Tuttavia la tecnologia dialitica attuale consente di applicare modalità di terapia che possono limitare lo stimolo infiammatorio e i suoi effetti sull'anemia. Numerosi sono i dati della letteratura a favore della Emodiafiltrazione on-line, a cui vengono attribuiti la capacità di rimozione di sostanze pro-infiammatorie a diverso peso molecolare e che comporta l'utilizzazione di liquido di dialisi "ultrapuro" [17], [24]. Analoghi effetti sulla riduzione della dose di EPO sono stati segnalati con l'utilizzo della Emodiafiltrazione con reinfusione di liquido endogeno [25] e della ED con membrana in polisulfone rivestito di vitamina E [26].

Interessanti, con importanti risvolti clinici, sono stati i risultati dello studio CHOICE in 734 pazienti in ED, che ha dimostrato l'associazione tra il mantenimento della funzione renale residua e la migliore sopravvivenza e qualità della vita, la minore infiammazione, la ridotta utilizzazione di ESA, rispetto alla condizione di anuria. Negli emodializzati con diuresi conservata dovrebbe essere evitato l'utilizzo di nefrotossici, quali gli aminoglicosidi ed il mezzo di contrasto endovenoso [27].

Nei pazienti in DP con segni di infiammazione la strategia consigliabile prevede l'utilizzazione delle soluzioni più biocompatibili e, previa valutazione del fabbisogno di ul-

trafiltrazione, a base di aminoacidi, per correggere la malnutrizione e ridurre il rischio di infezioni e di stress ossidativo e carbonilico [28].

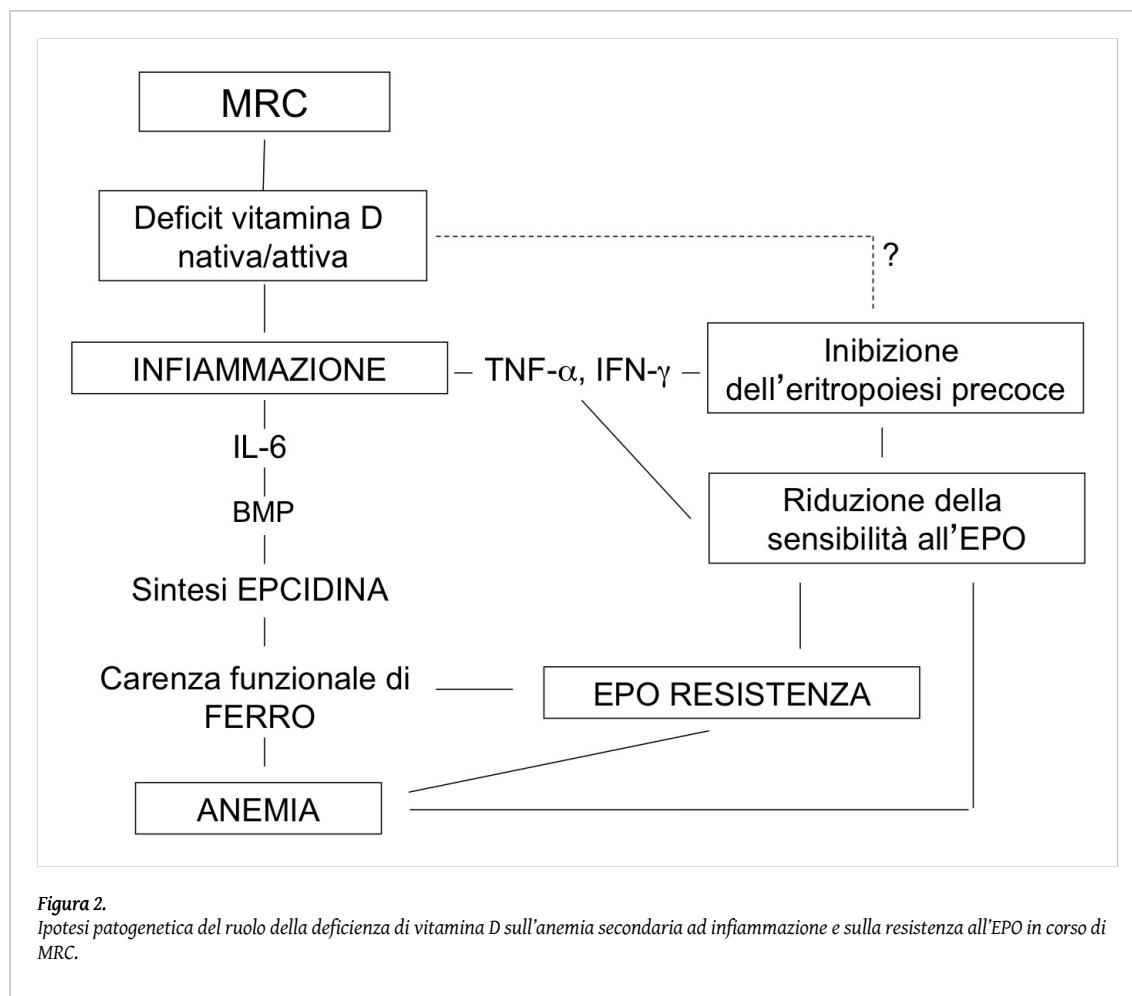
## Farmaci ad azione anti-infiammatoria, anti-citochinica e supplementazione con vitamina D

In letteratura numerose sono le strategie di trattamento farmacologico suggerite per migliorare l'anemia da infiammazione. Tuttavia alcuni farmaci non hanno sperimentazione clinica in pazienti con MRC, altri non sono stati utilizzati su larga scala in questi soggetti e in studi randomizzati e controllati, per cui non possono avere un'evidenza forte ed infine, altri ancora sono da considerarsi unicamente in prospettiva.

Nel 2004 Cooper et al. segnalavano che la somministrazione orale di pentossifillina, prolungata per 4 mesi, migliorava i livelli di Hb in pazienti in ED, Epo resistenti. Questo risultato era consensuale alla ridotta produzione di TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  da parte delle cellule T [29] (full text). Più recentemente è stato confermato il miglioramento dell'anemia in pazienti con MRC non in dialisi, associato a diminuzione della IL-6 circolante e ad aumento della TSAT, come conseguenza di un effetto favorente il rilascio del ferro dai depositi, verosimilmente mediato da una modulazione della epcidina da parte della pentossifillina [30]. In pazienti con artrite reumatoide, trattati con tocilizumab (anticorpo umanizzato anti-recettore per IL-6) l'effetto inibitorio sulla citochina ed il calo della PCR sono stati associati all'aumento dei valori di Hb [31] (full text). Nella malattia di Castleman la terapia con tocilizumab ha migliorato l'anemia da infiammazione riducendo la sintesi di epcidina [32] (full text). In emodializzati dislipidemici ed anemici il trattamento con fluvastatina 80 mg/die per 8 settimane ha comportato una diminuzione dei livelli di PCR e di proepcidina [33]. L'utilizzo delle statine in ED è stato associato ad una significativa riduzione della PCR e della dose di ESA [34].

Nell'ambito degli effetti pleiotropici della vitamina D, la regolazione del sistema immunitario risulta documentata. L'attivazione dei recettori della vitamina D (VDRs) inibisce l'espressione delle citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) nelle cellule accessorie (presenti nel microambiente emopoietico) e nel siero [35], [36], [37]. Il VDR stimola l'espressione della IL-10 in sede linfocitaria, con effetto anti-infiammatorio e proliferativo eritroide [35] [36]. La supplementazione con vitamina D e il trattamento con l'analogo paracalcitolo sono stati associati ad un miglioramento dei markers dell'infiammazione [35], [38] (full text), [39] (full text). Studi in vivo suggeriscono che il deficit di vitamina D potrebbe essere un ulteriore fattore patogenetico dell'anemia renale e dell'anemia secondaria ad infiammazione [40], [41] (full text) e nei pazienti con MRC è stata osservata l'associazione inversa tra livelli di vitamina D e fabbisogno di ESA [42], [43].

Nel 2003 Aucella et al. ipotizzarono che nei pazienti con MRC il miglioramento dell'eritropoiesi indotto dal calcitriolo e indipendente dal PTH, potesse essere correlato all'effetto soppressivo sulle citochine infiammatorie [44]. In un'ampia casistica comprendente soggetti con deficienza di 25(OH)D<sub>3</sub>, di cui il 65% affetti da MRC, è stata evidenziata una maggiore prevalenza di anemia secondaria a deficit funzionale di ferro rispetto ai controlli con valori normali di 25(OH)D<sub>3</sub>: tale associazione può essere giustificata da uno stato di infiammazione cronica inibente la fase tardiva dell'eritropoiesi nei pazienti con deficit di vitamina D [45]. In corso di MRC il deficit di vitamina D nativa e attiva può stimolare la produzione di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule immuni del microambiente emopoietico, con conseguente inibizione dell'eritropoiesi precoce ed EPO- dipendente. L'immunoattivazione coinvolge il sistema reticoloendoteliale, con aumento della sintesi di epcidina e riduzione della disponibilità marziale. Conseguenze dello stato infiam-



matorio sono la ridotta risposta agli ESA e l'anemia ipoproliferativa e sideropenia funzionale (Figura 2).

Nei pazienti con MRC non in dialisi, partecipanti al Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), Kendrick et al. hanno esaminato la correlazione fra livelli di vitamina D, stato infiammatorio e grado di anemia ed hanno rilevato la diminuzione dei livelli di 25(OH)D3 e della concentrazione di Hb, in rapporto con l'aumento della PCR sierica, nelle categorie con decrescente GFR stimato [46]. In 158 soggetti in ED la supplementazione con colecalciferolo mirata a valutarne gli effetti sul metabolismo minerale, l'infiammazione ed i parametri ecocardiografici, ha comportato la riduzione del deficit di vitamina D, minore utilizzo di analoghi della forma attiva per il controllo della malattia ossea, riduzione della massa ventricolare sinistra, diminuzione della PCR e della dose di ESA [47] (full text). Tali riscontri e risultati preliminari necessitano di conferma mediante studi randomizzati e controllati, tuttavia suggeriscono l'ipotesi che la supplementazione con vitamina D, nelle forme nativa/attiva o la somministrazione degli analoghi, potrebbero essere efficaci nel trattamento ed anche nella prevenzione dell'anemia e della EPO resistenza secondarie ad infiammazione.

## Bibliografia

- [1] Solomon SD, Uno H, Lewis EF et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2010 Sep 16;363(12):1146-55 (full text)
- [2] Minutolo R, Conte G, Cianciaruso B et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Jul;27(7):2880-6
- [3] Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Jul;3(4):1077-83 (full text)
- [4] Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney international* 2005 Apr;67(4):1216-33
- [5] Yilmaz MI, Solak Y, Covic A et al. Renal anemia of inflammation: the name is self-explanatory. *Blood purification* 2011;32(3):220-5
- [6] Tan X, Wen X, Liu Y et al. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Sep;19(9):1741-52 (full text)
- [7] Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2000 Jul;15(7):953-60 (full text)
- [8] Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Nov;42(5):864-81
- [9] Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B et al. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2002 Sep;17(9):1684-8 (full text)
- [10] Del Vecchio L, Pozzoni P, Andrulli S et al. Inflammation and resistance to treatment with recombinant human erythropoietin. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2005 Jan;15(1):137-41
- [11] Bárány P Inflammation, serum C-reactive protein, and erythropoietin resistance. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2001 Feb;16(2):224-7 (full text)
- [12] Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS et al. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Oct;42(4):761-73
- [13] Davis SL, Littlewood TJ The investigation and treatment of secondary anaemia. *Blood reviews* 2012 Mar;26(2):65-71
- [14] Kanbay M, Perazella MA, Kasapoglu B et al. Erythropoiesis stimulatory agent-resistant anemia in dialysis patients: review of causes and management. *Blood purification* 2010;29(1):1-12 (full text)
- [15] Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M et al. Hyporesponsiveness to erythropoietin therapy in hemodialyzed patients: potential role of prohepcidin, hepcidin, and inflammation. *Renal failure* 2009;31(7):544-8
- [16] Babitt JL, Lin HY Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 Apr;55(4):726-41
- [17] Bowry SK, Gatti E Impact of hemodialysis therapy on anemia of chronic kidney disease: the potential mechanisms. *Blood purification* 2011;32(3):210-9
- [18] Weiss G, Goodnough LT Anemia of chronic disease. *The New England journal of medicine* 2005 Mar 10;352(10):1011-23
- [19] Malgorzewicz S, Lichodziejewska-Niemierko M, Lizakowski S et al. Oxidative stress, inflammation and nutritional status during darbepoetin alpha treatment in peritoneal dialysis patients. *Clinical nephrology* 2010 Mar;73(3):210-5
- [20] Icardi A, Sacco P, Salvatore F et al. Long-term intravenous epoetin-alpha / darbepoetin-alpha ratio in iron-replete hemodialysis patients. *Journal of nephrology* 2007 Jan-Feb;20(1):73-9
- [21] Elliott J, Mishler D, Agarwal R et al. Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. *Advances in chronic kidney disease* 2009 Mar;16(2):94-100
- [22] Kadiroglu AK, Kadiroglu ET, Sit D et al. Periodontitis is an important and occult source of inflammation in hemodialysis patients. *Blood purification* 2006;24(4):400-4
- [23] Goldstein SL, Ikizler TA, Zappitelli M et al. Non-infected hemodialysis catheters are associated with increased inflammation compared to arteriovenous fistulas. *Kidney international* 2009 Nov;76(10):1063-9
- [24] Movilli E, Camerini C, Gaggia P et al. Switch from Low Flux Hemodialysis to post dilutional on-line hemodiafiltration: effects on inflammation and recombinant human erythropoietin dose in uraemic patients. *Am Soc Nephrol Congress* 2009; [SA-PO2437]
- [25] Ballabeni C, Maccario M, Ciurlino D et al. [On-line hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR). Experience of a Centre]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2004 Nov-Dec;21 Suppl 30:S181-4
- [26] Panichi V, Rosati A, Paoletti S et al. A vitamin E-coated polysulfone membrane reduces serum levels of inflammatory markers and resistance to erythropoietin-stimulating agents in hemodialysis patients: results of a randomized cross-over multicenter trial. *Blood purification* 2011;32(1):7-14
- [27] Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC et al. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 Aug;56(2):348-58
- [28] Stenvinkel P, Alvestrand A Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Seminars in dialysis* 2002 Sep-Oct;15(5):329-37



- [29] Cooper A, Mikhail A, Lethbridge MW et al. Pentoxifylline improves hemoglobin levels in patients with erythropoietin-resistant anemia in renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2004 Jul;15(7):1877-82 (full text)
- [30] Ferrari P, Mallon D, Trinder D et al. Pentoxifylline improves haemoglobin and interleukin-6 levels in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2010 Apr;15(3):344-9
- [31] Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis and rheumatism* 2008 Oct;58(10):2968-80 (full text)
- [32] Song SN, Tomosugi N, Kawabata H et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood* 2010 Nov 4;116(18):3627-34 (full text)
- [33] Arabul M, Gullulu M, Yilmaz Y et al. Effect of fluvastatin on serum prohepcidin levels in patients with end-stage renal disease. *Clinical biochemistry* 2008 Sep;41(13):1055-8
- [34] Koc M, Dogan C, Arinsoy T et al. Statin use is associated with lower inflammation and erythropoietin responsiveness index in hemodialysis patients. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2011 Jul;15(3):366-73
- [35] Baeke F, Takiishi T, Korf H et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current opinion in pharmacology* 2010 Aug;10(4):482-96
- [36] Andress DL Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney international* 2006 Jan;69(1):33-43
- [37] Borges MC, Martini LA, Rogero MM et al. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2011 Apr;27(4):399-404
- [38] Alborzi P, Patel NA, Peterson C et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008 Aug;52(2):249-55 (full text)
- [39] Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J et al. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2010 Feb;21(2):353-61 (full text)
- [40] Patel NM, Gutiérrez OM, Andress DL et al. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney international* 2010 Apr;77(8):715-20
- [41] Perlstein TS, Pande R, Berliner N et al. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood* 2011 Mar 10;117(10):2800-6 (full text)
- [42] Kandarpa M, Ambati S, Mumtaz k et al. Association of 25-hydroxyvitamin D levels and erythropoietin requirement in end stage renal disease patients undergoing hemodialysis. *Am Soc Nephrol Congress* 2009; [TH-PO273]
- [43] Kiss Z, Ambrus C, Almasi C et al. Serum 25(OH)-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron. Clinical practice* 2011;117(4):c373-8
- [44] Aucella F, Scalzulli RP, Gatta G et al. Calcitriol increases burst-forming unit-erythroid proliferation in chronic renal failure. A synergistic effect with r-HuEpo. *Nephron. Clinical practice* 2003;95(4):c121-7
- [45] Sim JJ, Lac PT, Liu IL et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Annals of hematology* 2010 May;89(5):447-52
- [46] Kendrick J, Targher G, Smits G et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin levels in chronic kidney disease. *American journal of nephrology* 2009;30(1):64-72
- [47] Matias PJ, Jorge C, Ferreira C et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2010 May;5(5):905-11 (full text)