

ARTICOLI ORIGINALI

# HFR nell'infiammazione cronica



Silvio Borrelli<sup>1</sup>, W De Simone<sup>2</sup>, B Zito<sup>2</sup>, E De Simone<sup>3</sup>, P Guastaferro<sup>4</sup>, F Nigro<sup>4</sup>, G Iulianiello<sup>5</sup>, O Credendino<sup>6</sup>, A Bassi<sup>7</sup>, L Leone<sup>7</sup>, M Capuano<sup>8</sup>, R Genualdo<sup>8</sup>, R Rossano<sup>8</sup>, F Russo<sup>9</sup>, MR Auricchio<sup>9</sup>, R Minutolo<sup>1</sup>, L De Nicola<sup>1</sup>, G Conte<sup>1</sup>, L D'Apice<sup>10</sup>, C Saviano<sup>10</sup>

(1) *Cattedra di Nefrologia, Seconda Università di Napoli*

(2) *A.O.R.N. "San Giuseppe Moscati" di Avellino*

(3) *Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Bologna*

(4) *P.O. "G. Criscuoli" di Sant'Angelo dei Lombardi (AV)*

(5) *P.O. di San Felice a Cancelli (CE)*

(6) *A.O.R.N. "A. Cardarelli" Napoli*

(7) *P.O. "Umberto I" di Nocera Inferiore (SA)*

(8) *"Ospedale dei Pellegrini" di Napoli*

(9) *Ospedali Riuniti Area Stabiese di Castellammare di Stabia (NA)*

(10) *AO Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta*

Corrispondenza a: Silvio Borrelli; Viale Michelangelo 29, 80040 Cercola (NA); Cel. 3331044157; mail:

[drsilvioborrelli@gmail.com](mailto:drsilvioborrelli@gmail.com)

## Abstract

I pazienti in emodialisi cronica continuano ad avere un'inaccettabile eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale, che potrebbe essere in parte essere spiegata dall'alta prevalenza di infiammazione che influenza in maniera significativa la sopravvivenza di questi pazienti. L'infiammazione cronica è infatti una condizione molto frequente in HD, che può causare malnutrizione ed una progressione dell'aterosclerosi attraverso una serie di meccanismi patogenetici innescati dalle citochine pro-infiammatorie.

Al momento tuttavia non sono stati proposti interventi specificamente orientati al trattamento dell'infiammazione cronica in HD. L'emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR) è una tecnica dialitica, altamente compatibile, basata sull'impiego di un filtro a doppia camera, atto a sfruttare tre meccanismi depurativi: diffusione, convezione ed adsorbimento. L'ultrafiltrato ottenuto dalla prima camera del filtro (convezione), viene rigenerato dal passaggio attraverso una cartuccia adsorbente di resina stirenica (adsorbimento) e successivamente reinfuso nella seconda camera del filtro (diffusione). La resina sintetica è capace di assorbire citochine e altre tossine uremiche e nel contempo lascia passare sostanze utili come gli aminoacidi e le vitamine, con conseguente riduzione dell'infiammazione e dello stress ossidativo. Queste caratteristiche suggeriscono un possibile impiego dell'HFR in una popolazione di pazienti con infiammazione cronica idiopatica franca. In questi pazienti si osservava che il passaggio dalla bicarbonato dialisi all'HFR si associava ad una riduzione dei livelli di PCR, IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  ed un significativo incrementodi albumina e prealbumina. Quanto questo effetto si possa tradurre in un effettivo beneficio in termini di sopravvivenza deve essere valutato con studi ad hoc.

Parole chiave: emodiafiltrazione, HFR, infiammazione cronica

## Hemodiafiltration with endogenous reinfusion in chronic inflammation: a possible therapeutic alternative?

The patients under maintenance haemodialysis (HD) continue to have an unacceptably excess of mortality compared to general population, that may be explained by high prevalence of inflammation that significantly influences the survival of these patients. Indeed, chronic inflammation is very common in HD and it may cause malnutrition and progression of atherosclerotic disease by several pathogenetic mechanisms triggered by pro-inflammatory cytokines. Currently no pharmacological intervention is specifically targeted the idiopathic chronic inflammation. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR) is a dialysis technique, highly biocompatible, that combines three depurative mechanisms: diffusion, convection and adsorption. The ultrafiltrate is obtained from convective section of dialyzer (convection). It is regenerated by passing through the adsorbent macro-porous synthetic resin cartridge (adsorption) and then it is reinfused into the second section of the filter (diffusion). This resin cartridge is able to absorb cytokines and other uremic toxins, whereas allows to pass nutrients and antioxidants, as amino acids and vitamins, with a consequent decrement of inflammation and oxidative stress. These characteristics suggest the use of HFR in HD patients affected by overt and idiopathic chronic inflammation. In these patients, we observed that the switching from Bic-HD to HFR allowed an improvement of inflammatory as testified by a significant decrement of serum levels of CRP IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  and a significant increase of albumin and pre-albumin. Whether these favorable effects may modify the outcomes of these high-risk patients, needs to be confirmed by studies ad-hoc.

Key words: chronic inflammation, hemodiafiltration, HFR

## Introduzione

Anche se la tecnologia in emodialisi (HD) è molto migliorata nel corso degli ultimi decenni, i pazienti in trattamento emodialitico cronico continuano ad avere un eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale, tanto che il 50% di questi muore entro tre anni dall'inizio dell'HD [1].

L'elevata mortalità osservata potrebbe essere spiegata dal pesante carico di comorbidità di HD ed in parte dall'alta prevalenza di infiammazione cronica di questi pazienti [2] (full text)- [3] (full text) [4] [4] (full text) [5] (full text) [6] [7] (full text) [8] (full text) [9] [10] (full text) [11] (full text). L'infiammazione cronica, infatti, può essere causa di malnutrizione [12] [13] [14] (full text) e di una progressiva aterosclerosi mediante complessi meccanismi patogenetici attivati da una serie di citochine pro-infiammatorie [15] [16] [17].

L'Emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR) presenta un particolare meccanismo di depurazione che permette la rimozione di sostanze pro-infiammatorie e al tempo stesso, il risparmio di nutrienti, come aminoacidi e vitamine idrosolubili, che la rendono teoricamente un'alternativa terapeutica ideale nel trattamento dell'infiammazione cronica dei pazienti uremici.

## L'infiammazione cronica in HD

L'infiammazione cronica rappresenta una condizione clinica molto comune nei pazienti in HD, come dimostrato dal comportamento dei cosiddetti reattanti di fase acuta nel paziente uremico [2] (full text) [3] (full text) [4] (full text) [5] (full text) [6] [7] (full text) [8] (full text) [9] [10] (full text) [11] (full text). Brevemente, I reattanti di fase acuta sono definite come quelle sostanze la cui concentrazione plasmatica aumenta, reattanti di fase acuta positivi, o diminuisce, reattanti di fase acuta negativi, in conseguenza di uno stimolo flogistico (tabella 1).

Sebbene non esista consenso unanime su quale marker sia più adeguato e su quali siano i livelli di soglia da utilizzare, generalmente il paziente uremico si considera infiammato quando i livelli sierici di PCR sono superiori a 5 mg/L per almeno tre mesi. In accordo a questa definizione, si stima che l'infiammazione cronica sia presente nel 30-60% della popolazione dialitica in Europa e negli Stati Uniti [4] (full text) [5] (full text) [6] [7] (full text).

Altro marker molto impiegato in clinica è l'albuminemia, che pur risentendo dell'introito proteico e dello stato nutrizionale del paziente, viene considerata come proteina di fase acuta negativa, dato che la sua sintesi epatica viene inibita dai mediatori dell'infiammazione [12] [13] [14] (full text). Diversi studi mostrano che per valori di albuminemia al di sotto di 4 g/dL si osserva una significativa e sostanziale incremento della mortalità, per cui questi livelli di albumina vengono normalmente considerati come il valore di cut-off per definire pazienti a rischio [2] (full text) [3] (full text). Un altro possibile marcatore di infiammazione sono i livelli sierici di IL-6 che ben correlano con PCR e albuminemia [8] (full text) [9] [10] (full text) [11] (full text), ma il cui impiego nella pratica clinica è limitato.

L'infiammazione cronica nel paziente uremico riconosce cause correlate alla perdita della funzione renale, la quale si accompagna ad una riduzione della clearance di citochine pro-infiammatorie, al sovraccarico di volume con conseguente endotossinemia, all'aumento dello stress ossidativo e carbossilico ed alla riduzione dei livelli di sostanze antiossidanti [14] (full text). In HD tuttavia lo stato infiammatorio è esacerbato dall'esposizione alle membrane e al circuito extracorporeo e dalla qualità dell'acqua di dialisi [18] (full text) [19] (full text) [20]. A queste inoltre si aggiungono una serie di fattori, quali infezioni occulte, dialisi non adeguata e/o presenza di protesi artificiali e di cateteri endovenosi che possono contribuire allo stato infiammatorio [21] [22] [23] [24] [25]. La correzione di tutti questi fattori riconoscibili e trattabili, non sempre permette di risolvere lo stato infiammatorio. Esiste infatti uno stato di infiammazione cronica idiopatica, caratterizzato da un lieve ma persistente rialzo dei fattori di reazione fase acuta (PCR: 5-10 mg/L), spesso non giustificato dai suddetti fattori, che può di per sé essere causa di un aumentato rischio di malattia CV [13]. Le possibili cause sono da ricercare nel fatto che le citochine infiammatorie e lo stress ossidativo sono considerati acceleratori del danno endoteliale e dei processi aterosclerotici [15] [16] [17].

Nel paziente uremico il circolo vizioso esistente tra infiammazione, malnutrizione ed aterosclerosi, è stato riassunto nella cosiddetta sindrome MIA (Acronimo inglese: Malnutrition, In-

Tabella 1. Principali reattanti di fase acuta dell'infiammazione

Reattanti di fase acuta positivi	Reattanti di fase acuta negativi
Pentassine corte (Proteina C reattiva, Amiloide A)	Albumina
Pentaxine lunghe (Pentraxin-3)	Prealbumina
Interleuchine (IL-6; IL-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ ; TGF- $\beta$ )	Transferrina
Ferritina	Sideremia
Fibrinogeno	Fetuiina A
Adipochine (Leptina)	Colesterolo
Molecole di adesione (ICAM-VCAM)	
Altri (Leucociti, Piastrine, Anti-tripsina- $\alpha$ )	

flammation and Atherosclerosis). Secondo questa suggestiva ipotesi gli elevati livelli di fattori dell'infiammazione e di citochine pro-infiammatorie presenti nei pazienti in HD potrebbero causare una riduzione della sintesi di albumina, il consumo di proteine muscolari e/o la perdita di appetito [12] [13] [14] (full text). La malnutrizione di *per se* causa una riduzione di nutrienti antiossidanti, con conseguente aumento dello stress ossidativo e maggiore predisposizione alle infezioni. L'interrelazione esistente tra infiammazione e malnutrizione è alquanto complessa, e non è ancora chiaro quale sia il *primum movens* ovvero se sia l'infiammazione che porti alla malnutrizione o viceversa. In tabella 2 le osservazioni a sostegno dell'una o dell'altra ipotesi [13]. Non è da escludere che i due meccanismi si possano sovrapporre o che, a seconda del paziente, uno dei meccanismi possa essere prevalente sull'altro [26] (full text).

L'infiammazione cronica inoltre causa resistenza agli agenti stimolanti l'eritropoesi (ESA), attraverso una serie di meccanismi, tra i quali, il meglio conosciuto, è l'aumento della sintesi e della secrezione epatica di epcidina, peptide che lega la ferroportina espressa dall'enterocita e dai macrofagi, impedendo da un lato l'assorbimento intestinale di ferro, e dall'altro il ricircolo del ferro presente nell'organismo, mediato dal sistema reticolo-endoteliale [27] (full text).

## Infiammazione cronica e mortalità in HD

Esistono numerose osservazioni in letteratura che hanno messo in relazione la presenza dell'infiammazione cronica con un'augmentata mortalità cardiovascolare nei pazienti in HD [2] (full text) [3] (full text) [4] (full text) [5] (full text) [6] [7] (full text) [8] (full text) [9] [10] (full text) [11] (full text) [12] [13] [14] (full text) [15] [16] [17]

Già all'inizio degli anni 90, Owen et al. in uno studio retrospettivo su 13473 pazienti in HD trovavano un aumento dell' odds ratio di morte per qualsiasi causa per valori di albuminemia al di sotto di 4.0 g/dl, rischio che aumentava gradualmente al ridursi dei livelli plasmatici di albumina [2] (full text). Successivamente una serie di studi osservazionali hanno mostrato che valori sierici di PCR presentava un migliore potere prognostico rispetto all'albuminemia [4] (full text) [5] (full text). Nel dettaglio, Iseki et al. in uno studio osservazionale su 163 pazienti uremici evidenziavano che valori sierici di PCR al di sopra di 10 mg/L erano associati ad un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 44.4% (vs 82.5% dei pazienti con PCR<10 mg/L), anche dopo aggiustamento per l'albuminemia (RR: 3.48) [4]. Analogamente, Yeun et al., in uno studio osservazionale su 91 pazienti uremici seguiti per una mediana di 34 mesi, mostravano che valori di albuminemia al di sotto di 3,9 g/dL e di PCR al di sopra di 5 mg/L presentavano una riduzione significativa della sopravvivenza, ancorché dopo aggiustamento per i principali confondenti noti, la PCR risultava un miglior predittore di mor-

**Tabella 2.** Principali osservazioni

Principali osservazioni a favore dell'ipotesi dell'infiammazione come causa di malnutrizione (sinistra) e quelle a favore dell'ipotesi della malnutrizione come causa di infiammazione (destra) nell'uremico

Infiammazione da Malnutrizione	Malnutrizione da Infiammazione
La sintesi di albumina è soppressa in presenza di elevati valori di PCR.	La malnutrizione può causare un deficit di vitamine ed altri antiossidanti, che possono portare ad un aumento dello stress ossidativo e dell'infiammazione.
Il TNF-alfa è una citochina anoressizzante che stimola il catabolismo proteico.	La malnutrizione può ridurre le difese immunitarie e predisporre alle infezioni.
L'infiammazione causa ipocolesterolemia.	L'ipocolesterolemia riduce la capacità dell'organismo di rimuovere le endotossine.
L'infiammazione causa perdita di peso corporeo indipendentemente dell'intake proteico	

talità rispetto all'albuminemia [5] (full text). Tuttavia è da segnalare che in un altro studio di Owen e Lowrie, su campioni di laboratorio prelevati da 1054 pazienti ambulatoriali in emodialisi, risultava il fenomeno opposto ovvero l'albuminemia presentava un maggior potere prognostico sul rischio di morte a 6 mesi rispetto alla PCR [6]. Infine Zimmermann e coll. in uno studio su 280 pazienti in emodialisi cronica evidenziavano che sia l'albumina che la PCR erano predittori indipendenti di mortalità [7] (full text).

A favore dell'associazione infiammazione-mortalità, esistono numerose osservazioni che hanno documentato una forte associazione tra livelli di IL-6 e mortalità [8] (full text) [9] [10] (full text), che nello studio di Tripepi e coll. risultava il miglior fattore predittivo tra i markers di infiammazione esaminati (PCR, Albuminemia, ICAM) [11] (full text).

Negli ultimi anni si sono susseguiti studi su una serie di marcatori di infiammazione che tuttavia non sempre si sono rivelati predittori di mortalità nel setting dei pazienti uremici [27] (full text). Ad oggi il modo migliore di identificare il paziente in HD con infiammazione cronica consta nella rilevazione di livelli di PCR >5 mg/l e/o dalla riduzione dell'albuminemia <4.0 g/dl e/o dalla resistenza all'ESA [28] (full text)

## Trattamento dell'infiammazione cronica in HD

Non esiste ad oggi consenso unanime sulla strategia terapeutica da impiegare per il trattamento dei pazienti con infiammazione cronica nei pazienti in HD [29] [30].

Senza dubbio, il primo step deve necessariamente prevedere l'implementazione di una serie di interventi di carattere generale per escludere e rimuovere le cause note di infiammazione (tabella 3).

Gli interventi farmacologici atti a ridurre l'infiammazione cronica nella popolazione generale, al momento non hanno mostrato notevoli benefici sulla sopravvivenza del paziente uremico [31] [32] (full text) [33] (full text) [34] [35] [36] (full text) [37] [38] [39] (full text) [40] [41] [42] (full text) [43] [44] [45] [46] (full text).

In particolare l'impiego di statine che si era mostrato inizialmente promettente in un piccolo studio su 34 pazienti randomizzati all'uso di atorvastatina [31], non ha trovato successiva dimostrazione in trial successivi, in più larga scala, in cui la riduzione dei livelli di PCR non si accompagnava ad un miglioramento della sopravvivenza [32] (full text) [33] (full text).

Il sevelamer cloridrato ed altri farmaci, come gli inibitori del sistema Renina Angiotensina, in cui è riconosciuto un effetto antinfiammatorio, non sono stati testati con studi mirati

**Tabella 3.** Interventi di carattere generale in pazienti con segni di infiammazione cronica

Valutare e trattare possibili infezioni occulte (infezioni delle vie urinarie, etc)
Valutare la presenza di malattie periodontali e la scarsa igiene orale
Valutare la purezza dell'acqua di dialisi
Rimuovere rene trapiantato non funzionante
Rimuovere fistola protesica non funzionante
Valutare e trattare le ulcere (piede diabetico, etc.)
Trattare eventuali patologie reumatiche (flares di vasculiti, etc)
Escludere la presenza di pericardite
Screening per la tubercolosi

all'infiammazione, ancorchè il loro impiego è già ampiamente diffuso nella popolazione dialitica [34] [34] [35] [35] [36] (full text).

Non ci sono prove consistenti della possibile efficacia della vitamina C, della vitamina E e dell'acetilcisteina, sostanze ad effetto anti-ossidante, nei pazienti in emodialisi [37] [38] [39] (full text) [40].

Nuove linee di trattamento sono state proposte negli ultimi anni con agenti anti-infiammatori con meccanismo d'azione specifico, già impiegati nelle patologie reumatiche. In particolare Etanercept (anti-TNF), pentosifillina (inibitore della fosfodiesterasi che inibisce la trascrizione del TNF) e Anakinra (anti-recettore dell'IL-1) sono in via di sperimentazione nei pazienti in HD.

L'emodiafiltrazione che permette una migliore clearance delle medie molecole (500-60.000 Dalton), al cui gruppo appartengono la maggior parte dei markers di infiammazione riconosciuti, teoricamente rappresenta il miglior trattamento in pazienti infiammati. Tuttavia i risultati dei diversi studi non mostrano risultati univoci sull'effettiva efficacia dell'HDF sui marker dell'infiammazione, sebbene inficiati da limitazioni metodologiche [41] [42] (full text) [43] [44] [45] [46] (full text).

L'impiego di trattamenti di dialisi con membrane biocompatibili e di acqua di dialisi ultrapura restano al momento i presidi principali per limitare il carico infiammatorio dell'HD [47] (full text) [48] [49].

## HFR nell'infiammazione cronica

L'Emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR) è una tecnica di dialisi, altamente biocompatibile, basata su un filtro a doppia camera, utile a separare il processo convettivo

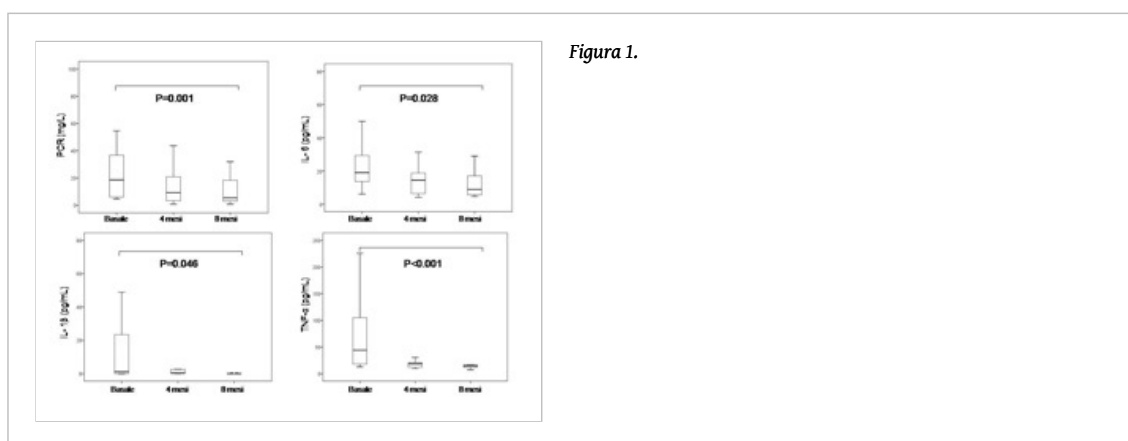


Figura 1.

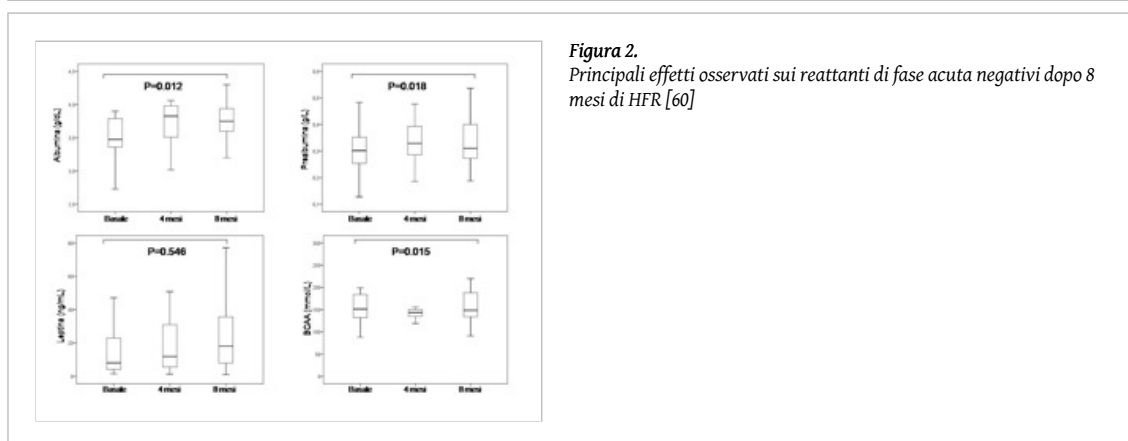


Figura 2.

Principali effetti osservati sui reattanti di fase acuta negativi dopo 8 mesi di HFR [60]



da quello diffusivo. L'ultrafiltrato, ottenuto dalla camera convettiva del dializzatore, passa attraverso una cartuccia adsorbente di resina stirenica, per cui viene rigenerato prima di essere reinfuso nella camera diffusiva [50] [50] [51]. La resina sintetica presenta una struttura macroporosa capace di adsorbire citochine pro-infiammatorie e altre tossine uremiche come confermato da una serie di studi clinici nel corso degli ultimi dieci anni [52] [52] (full text) [53] (full text) [54] [55] [56] [57].

In particolare, in uno studio randomizzato con cross-over su 25 pazienti uremici cronici, Panichi e coll. riportavano una riduzione di PCR e IL-6 durante 4 mesi di HFR simile a quella ottenuta nello stesso periodo con emodiafiltrazione on-line [52] (full text). Calò et al. registravano un decremento di marcatori plasmatici dello stress ossidativo, come lipoproteine a bassa densità (LDL) ossidate e livelli di espressione genica e di proteine della fosforilasi p22 e del plasminogeno-1 in cellule mononucleate indotto dall'HFR [53] [53] (full text), che nel lungo termine si associava ad un aumento dell'Eme ossigenasi, un importante fattore anti-ossidante e antiinfiammatorio [54].

D'altra parte, la cartuccia adsorbente permette il passaggio di nutrienti e di sostanze anti-ossidanti, come vitamine ed aminoacidi. Il nostro gruppo di studio campano [Ami.Ca.], in uno studio trasversale di confronto tra 24 pazienti in HFR e 24 pazienti in AFB, osservava un effetto di risparmio sulla concentrazione plasmatica degli aminoacidi totali (AA), in particolare di quelli a catena ramificata, nei pazienti in HFR rispetto a quello che si registrava in AFB, suggerendo un possibile effetto favorevole sullo stato nutrizionale, soprattutto in pazienti suscettibili di malnutrizione come quelli con infiammazione cronica [57].

La riduzione delle citochine pro-infiammatorie e della perdita di AA a catena ramificata, potrebbero rappresentare i presupposti per l'impiego dell'HFR nella popolazione dialitica affetta da infiammazione cronica idiopatica. Pertanto recentemente abbiamo disegnato uno studio longitudinale su 24 pazienti prevalenti in HD, selezionati per la presenza contemporanea di livelli sierici di PCR >5g/L e di albumina <3,9g/dL da almeno sei mesi, senza evidenza di cause note di infiammazione. I pazienti selezionati venivano trasferiti dalla Bic-HD all'HFR per osservare l'andamento dei livelli sierici di PCR ed albumina dopo 4 e 8 mesi di trattamento. In questi pazienti inoltre si dosavano i livelli sierici delle principali citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1 e TNF- $\alpha$ ) e delle proteine di fase acuta negativa (albumina e pre-albumina), dei BCAA e della leptina.

Il passaggio dalla bicarbonato dialisi all'HFR consentiva un miglioramento dello stato infiammatorio come dimostrato dalla riduzione significativa dei livelli sierici di PCR, IL-6, IL-1 $\beta$  e del TNF- $\alpha$  osservato dopo 8 mesi di HFR (figura 1). Parallelamente si registrava un miglioramento delle proteine di fase acuta negative, dimostrato dall'incremento di albumina sierica e di pre-albumina, già evidente dopo 4 mesi di HFR e mantenuto ad 8 mesi (figura 2). Risultato apparentemente controcorrente era l'incremento della leptina (figura 2), una proteina anoressizzante correlata ad anoressia e malnutrizione [58]. Tuttavia come descritto precedentemente la leptina in ESRD si comporta come un reattante di fase acuta negativa, verosimilmente perchè i livelli sierici di leptina potrebbero essere espressione dei depositi di grasso dell'organismo, piuttosto che essere un fattore che contribuisce in modo indipendente all'anoressia uremica o allo stato nutrizionale dei pazienti in HD [59] (full text). Questo studio presenta dei limiti nella dimensione del campione ridotta e nella natura osservazionale del disegno che osta per un'interpretazione dei risultati in termini di causalità. D'altro canto a nostra conoscenza si tratta della prima osservazione in una coorte di pazienti in HD selezionata per infiammazione cronica idiopatica, cluster di pazienti associato a più elevato rischio cardiovascolare [60].

## Conclusioni

L'alterazione dei fattori dell'infiammazione è una condizione molto comune in emodialisi, in cui spesso non se ne riconosce la causa, configurando una condizione di infiammazione cronica idiopatica, che potrebbe almeno in parte essere la spiegazione dell'eccesso di mortalità dei pazienti in trattamento emodialitico. L'HFR è una tecnica che sfrutta i meccanismi di convezione, diffusione ed adsorbimento, coniugando ai meccanismi depurativi tradizionali, anche la capacità adsorbente della cartuccia stirenica. Studi clinici hanno evidenziato un effetto favorevole sui fattori dell'infiammazione e sullo stress ossidativo, oltre che un risparmio di aminoacidi, che potrebbero consigliare un impiego dell'HFR nella popolazione dialitica con infiammazione cronica/malnutrizione. Studi ad hoc sono tuttavia necessari per verificare un effettivo beneficio in termini di sopravvivenza.

## Bibliografia

- [1] Nordio M, Limido A, Maggiore U et al. Survival in patients treated by long-term dialysis compared with the general population. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012 Jun;59(6):819-28
- [2] Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine* 1993 Sep 30;329(14):1001-6 (full text)
- [3] Pifer TB, McCullough KP, Port FK et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney international* 2002 Dec;62(6):2238-45 (full text)
- [4] Owen WF, Lowrie EG C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney international* 1998 Aug;54(2):627-36 (full text)
- [5] Iseki K, Tozawa M, Yoshi S et al. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1999 Aug;14(8):1956-60 (full text)
- [6] Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V et al. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000 Mar;35(3):469-76
- [7] Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international* 1999 Feb;55(2):648-58 (full text)
- [8] 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)
- [9] Rao M, Guo D, Perianayagam MC et al. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005 Feb;45(2):324-33
- [10] Panichi V, Maggiore U, Taccola D et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004 May;19(5):583-9 (full text)
- [11] Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C et al. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Mar;16 Suppl 1:S83-8 (full text)
- [12] Ikizler TA, Hakim RM Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney international* 1996 Aug;50(2):343-57
- [13] 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
- [14] Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG et al. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney international* 2002 Jun;61(6):2240-9 (full text)
- [15] Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. Journal of hypertension* 2000 Sep;18(9):1207-13
- [16] Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 Jan;47(1):139-48
- [17] 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
- [18] Sitter T, Bergner A, Schiffil H et al. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2000 Aug;15(8):1207-11 (full text)
- [19] Schiffil H, Lang SM, Stratakis D et al. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the*



European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2001 Sep;16(9):1863-9 (full text)

[20] Rahmati MA, Homel P, Hoenich NA et al. The role of improved water quality on inflammatory markers in patients undergoing regular dialysis. *The International journal of artificial organs* 2004 Aug;27(8):723-7

[21] Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagle E et al. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney international* 2004 Jun;65(6):2371-9

[22] Hung A, Pupim L, Yu C et al. Determinants of C-reactive protein in chronic hemodialysis patients: relevance of dialysis catheter utilization. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2008 Apr;12(2):236-43

[23] Allon M, Daugirdas J, Depner TA et al. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 Mar;47(3):469-77

[24] Xue JL, Dahl D, Ebben JP et al. The association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly Medicare ESRD patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Nov;42(5):1013-9

[25] Ishani A, Collins AJ, Herzog CA et al. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS Wave 2 study. *Kidney international* 2005 Jul;68(1):311-8

[26] 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)

[27] Kaysen GA Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Dec;4 Suppl 1:S56-63 (full text)

[28] Kalantar-Zadeh K Inflammatory marker mania in chronic kidney disease: pentraxins at the crossroad of universal soldiers of inflammation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007 Sep;2(5):872-5 (full text)

[29] Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K Novel targets and new potential: developments in the treatment of inflammation in chronic kidney disease. *Expert opinion on investigational drugs* 2008 Apr;17(4):451-67

[30] Guarnieri G, Biolo G, Zanetti M et al. Chronic systemic inflammation in uremia: potential therapeutic approaches. *Seminars in nephrology* 2004 Sep;24(5):441-5

[31] Chang JW, Yang WS, Min WK et al. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Jun;39(6):1213-7

[32] Wanner C, Krane V, März W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2005 Jul 21;353(3):238-48 (full text)

[33] Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2009 Apr 2;360(14):1395-407 (full text)

[34] Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S et al. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *American heart journal* 2005 May;149(5):820-5

[35] Stenvinkel P, Andersson P, Wang T et al. Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor-alpha production in advanced chronic renal failure? *Journal of internal medicine* 1999 Nov;246(5):503-7

[36] Agarwal R Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: role of additional angiotensin II blockade. *American journal of physiology. Renal physiology* 2003 Apr;284(4):F863-9 (full text)

[37] Boaz M, Smetana S, Weinstein T et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2000 Oct 7;356(9237):1213-8

[38] Yang CC, Hsu SP, Wu MS et al. Effects of vitamin C infusion and vitamin E-coated membrane on hemodialysis-induced oxidative stress. *Kidney international* 2006 Feb;69(4):706-14

[39] Tepel M, van der Giet M, Statz M et al. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003 Feb 25;107(7):992-5 (full text)

[40] Jun M, Venkataraman V, Razavian M et al. Antioxidants for chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012 Oct 17;10:CD008176

[41] Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Metaxaki P et al. Inflammation and oxidative stress in patients on hemodiafiltration. *American journal of nephrology* 2008;28(6):949-57

[42] Carracedo J, Merino A, Noguera S et al. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+ monocyte-derived dendritic cells: A prospective, crossover study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Aug;17(8):2315-21 (full text)

[43] Vaslaki L, Major L, Berta K et al. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood purification* 2006;24(2):163-73

[44] Ramirez R, Carracedo J, Merino A et al. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney international* 2007 Jul;72(1):108-13

[45] Kuo HL, Chou CY, Liu YL et al. Reduction of pro-inflammatory cytokines through hemodiafiltration. *Renal failure* 2008;30(8):796-800

[46] Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG et al. Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Jun;20(6):1155-63 (full text)

[47] Grooteman MP, Nubé MJ Impact of the type of dialyser on the clinical outcome in chronic haemodialysis patients: does it really matter? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004 Dec;19(12):2965-70 (full text)

[48] Schindler R, Boenisch O, Fischer C et al. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clinical nephrology* 2000 Jun;53(6):452-9

- [49] Memoli B, Minutolo R, Bisesti V et al. Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Feb;39(2):266-73
- [50] Wratten ML, Ghezzi PM Hemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Contributions to nephrology* 2007;158:94-102
- [51] Marínez de Francisco AL, Ghezzi PM, Brendolan A et al. Hemodiafiltration with online regeneration of the ultrafiltrate. *Kidney international. Supplement* 2000 Aug;76:S66-71
- [52] Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S et al. Effects on inflammatory and nutritional markers of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate (HFR) vs online haemodiafiltration: a cross-over randomized multicentre trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Mar;21(3):756-62 (full text)
- [53] Calò LA, Naso A, Carraro G et al. Effect of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate on oxidative stress in dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 May;22(5):1413-9 (full text)
- [54] Calò LA, Naso A, Davis PA et al. Hemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate: effect on heme-oxygenase-1 and inducible subunit of nitric oxide synthase and implication for oxidative stress and inflammation. *Artificial organs* 2011 Feb;35(2):183-7
- [55] Testa A, Gentilhomme H, Le Carrer D et al. In vivo removal of high- and low-molecular-weight compounds in hemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltrate. *Nephron. Clinical practice* 2006;104(1):c55-60
- [56] Meloni C, Ghezzi PM, Cipriani S et al. One year of clinical experience in postdilution hemofiltration with online reinfusion of regenerated ultrafiltrate. *Blood purification* 2004;22(6):505-9
- [57] Borrelli S, Minutolo R, De Nicola L et al. Intradialytic changes of plasma amino acid levels: effect of hemodiafiltration with endogenous reinfusion versus acetate-free biofiltration. *Blood purification* 2010;30(3):166-71
- [58] Cheung W, Yu PX, Little BM et al. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *The Journal of clinical investigation* 2005 Jun;115(6):1659-65
- [59] Don BR, Rosales LM, Levine NW et al. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney international* 2001 Mar;59(3):1114-20 (full text)
- [60] Borrelli S, Minutolo R, De Nicola L et al. Effect of Hemodiafiltration with Endogenous Reinfusion on chronic inflammation and under-nutrition in maintenance hemodialysis patients: multicentric observational study. *Abstract ERA/EDTA Paris 2012*