

# Atherosclerosi, infiammazione cronica, stress ossidativo: quale il ruolo nel paziente affetto da Malattia Renale Cronica (CKD)?

**cap 12** Atherosclerosis, chronic inflammation and oxidative stress in CKD

**Marco Leoni<sup>1</sup> e Antonio Gorini<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> CEO Biofisimed srl, Via Archimede 138 - 00197 Roma

<sup>2</sup> S.C. Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale Regina Apostolorum,  
Albano Laziale



M. Leoni

A. Gorini

## ABSTRACT

L'infiammazione cronica di basso grado sta emergendo come il meccanismo fisiopatologico sottostante a gran parte delle malattie degenerative croniche del nostro tempo. L'aterosclerosi, lo stato infiammatorio e lo stress ossidativo sono alcuni degli aspetti che emergono dal quadro generale di infiammazione cronica.

Il ruolo del sistema immunitario, del metabolismo e dei mediatori molecolari dell'infiammazione viene analizzato in questo lavoro al fine di rendere un'immagine d'insieme di problematiche solo apparentemente diverse. Infine, vengono proposte alcune possibili soluzioni terapeutiche al fine di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti con malattia renale cronica.

**Parole chiave:** Atherosclerosi, infiammazione cronica, stress ossidativo, Malattia Renale Cronica

## ABSTRACT

Chronic low-grade inflammation is emerging as the pathophysiological mechanism underlying of the several chronic degenerative diseases. Atherosclerosis, inflammation and oxidative stress are some of the issues that arise from the general context of chronic inflammation.

In this manuscript we analyzed the role of the immune system, metabolism and inflammation's molecular mediators in order to show an overview about only apparently different problems. Finally, we proposed some possible solutions to improve the survival and quality of life of patient with chronic kidney disease.

**Keywords:** Atherosclerosis, chronic inflammation, oxidative stress, CKD

## ATEROSCLEROSI

L'aterosclerosi è una malattia sistemica multifocale e progressiva che dà luogo a sintomi e segni assai differenti tra loro e tardivi rispetto alla sua insorgenza. L'aterosclerosi è ormai considerata una malattia infiammatoria. E' associata con l'attivazione di meccanismi umorali e tissutali. Ipertensione, diabete, obesità, dislipidemia, sindrome metabolica, al pari di fattori di rischio non tradizionali, possono danneggiare i reni direttamente e promuovendo aterogenesi intrarenale, anche in assenza di lesioni ostruttive nell'arteria renale (1).

I fattori di rischio tradizionali sono inadeguati a spiegare l'elevata presenza di malattia cardiovascolare nei pazienti uremici. L'infiammazione cronica svolge, infatti, un ruolo chiave nelle diverse fasi del processo aterogenetico. Diversi studi hanno dimostrato il ruolo fondamentale del sistema immune e dello stress ossidativo nelle modificazioni della placca aterosclerotica. Quest'ultima è costituita da cellule del sistema immunitario innato come monociti e macrofagi, granulociti e linfociti T. Il colesterolo-LDL presente nell'intima vasale solo quando viene ossidato e modificato enzimaticamente attiva il sistema dell'immunità innata e la conseguente cascata infiammatoria, che induce l'apoptosi cellulare e l'instabilità di placca (2).

## STATO INFAMMATORIO NELLA MALATTIA RENALE CRONICA

Una correlazione inversa tra filtrato glomerulare (GFR) e infiammazione è stato chiaramente dimostrato. Nel Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study, bio-marker di infiammazione (IL-1 $\beta$ , IL-1 receptor antagonist, IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, e fibrinogeno) erano inversamente associati con i valori di funzione renale e albuminuria (3). Generalmente il paziente uremico si considera infiammato quando i livelli sierici di PCR sono superiori a 5 mg/L per almeno tre mesi. Si ritiene che l'infiammazione cronica sia presente nel 30-60% della popolazione dialitica in Europa e negli Stati Uniti. Un incremento della risposta infiammatoria nei pazienti con ridotta funzione renale può verificarsi tramite diversi meccanismi. Un ruolo importante è quello delle citochine pro-infiammatorie. Nei pazienti con malattia renale cronica c'è una ridotta clearance delle citochine pro-infiammatorie come il Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF-alfa), e l'Interleuchina 1. Inoltre, negli esseri umani, la riduzione della funzione renale è inversamente correlata ai livelli di altre molecole infiammatorie come PCR e IL6. Interleuchina 2 è elevata nei dializzati con prurito uremico, comparato a soggetti senza prurito (4). La produzione locale di citochine può inoltre essere aumentata (5). La congestione vascolare da sovraccarico di liquidi nei pazienti con IRC può determinare un'alterata permeabilità del tratto gastrointestinale con possibile accumulo di endotossine, come i lipopolisaccaridi e batteri. Questi a loro volta stimolano i monociti ed aumentano il release di citochine pro-infiammatorie. In dialisi, anche molecole diverse dalle citochine possono accumularsi e provocare una risposta infiammatoria. Ad esempio, lo stato infiammatorio è esacerbato dall'esposizione alle membrane e al circuito extracorporeo e dalla qualità dell'acqua di dialisi (6, 7, 8). 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. L'acidosi metabolica è un'altra causa infiammatoria nella malattia renale cronica. E', infatti, responsabile di attivazione dei macrofagi, con maggior espressione di ossido nitrico sintetasi e produzione di diverse citochine. L'incubazione di macrofagi peritoneali in medium a pH 7.00 determina un aumento della produzione di TNF- $\alpha$  (9). Nello studio di Eustace et al., che comprendeva un ampio numero di pazienti con insufficienza renale cronica, i bicarbonati plasmatici scendevano progressivamente con il diminuire del filtrato glomerulare e si correlavano con i valori di proteina C reattiva (10).

Le tossine uremiche possono produrre disbiosi intestinale e traslocazione della flora batterica nel letto circolatorio con stato infiammatorio (11). L'importanza del microbiota intestinale è di recente riscontro in letteratura. Infatti, questo complesso sistema presiede al controllo immunologico interno-esterno e alla regolazione anti o pro-infiammatoria di tutto il sistema.

La sindrome dell'intestino permeabile o leaky gut syndrome è molto frequente nella popolazione generale e, probabilmente, anche nei pazienti con CKD e in dialisi. Il passaggio di molecole non filtrate dal sistema immunitario intestinale (GALT) può innescare processi infiammatori importanti, reazioni allergiche o istamino-mediate fino a risposte autoimmuni. Il sovraccarico epatico generato nella disbiosi intestinale o SIBIO, anche stimolata dall'assunzione di numerosi farmaci (PPI, antibiotici, ecc), genera un aumento delle citochine infiammatorie e una riduzione dei fattori antiossidanti endogeni.

La frequente presenza di malattie concomitanti nei pazienti in dialisi aumenta l'ipermetabolismo e sviluppa infiammazione. In particolare la presenza di cardiopatia, diabete ed aumentata suscettibilità alle infezioni sono particolarmente frequenti. La disfunzione del sistema immunitario associata con carenza di Vitamina D nella Malattia Renale Cronica, è stata proposta come una delle cause di stato infiammatorio in questi pazienti (12). E' ben noto il ruolo dell'ormone "vitamina D" nello stimolo della difesa antibatterica, antivirale e antitumorale, oltre al ruolo nel metabolismo dell'osso. Il recettore nucleare della vitamina D svolge un ruolo pro-differenziativo in tutte le cellule, rafforzando il sistema di difesa e proteggendo le cellule da fenomeni degenerativi o pro-apoptotici.

## STRESS OSSIDATIVO

Lo stress ossidativo, che si verifica quando vi è una eccessiva produzione di radicali liberi dell'ossigeno unito o meno a bassi livelli di molecole anti-ossidanti, è una condizione che riveste importanza nel lo sviluppo della disfunzione endoteliale, dell'infiammazione e della aterogenesi. Lo stress ossidativo nei pazienti in dialisi e con CKD è stato attribuito alla perdita di funzione renale ed alla terapia sostitutiva. I livelli plasmatici di alcuni anti-ossidanti, sono ridotti nella CKD e nei pazienti in dialisi. Un'aumentata risposta infiammatoria si associa con livelli ridotti di alcuni antiossidanti come la Vitamina C. Un lavoro del 2010 fornisce l'esempio degli Advanced Glycosylated End-products (AGEs), che derivano dallo stress carbonilico e che possono stimolare l'infiammazione nei pazienti in dialisi (13).

Tuttavia recenti lavori dimostrano che lo stress ossidativo è presente anche nelle fasi iniziali dell'insufficienza renale cronica (14). Valori aumentati di Nicotinamide Adenina Dinucleotide Fosfato (NADPH) sono stati evidenziati nei linfociti e monociti di pazienti con Malattia Renale Cronica stadio 1 e 2 (15). La rilevanza clinica dell'incremento dell'attività NADPH in pazienti con Malattia renale cronica è supportata dalla recente osservazione che questa alterazione è associata con incremento dello spessore intima-media della carotide (IMT) in soggetti asintomatici (16). Recentemente Yilmaz et al. hanno riportato che eritrociti di pazienti con CKD stadio 1–2 mostravano minor attività antiossidante (glutathione perossidasi) e valori inferiori di zinco rispetto a quelle di soggetti di controllo (17). Oberg (18) in 60 pazienti con CKD moderata-severa, ha riscontrato nelle urine livelli aumentati di isoprostan-F2, un bio-marker di stress ossidativo, e livelli plasmatici elevati di IL-6 e PCR ad alta sensibilità (hs-CRP). Un altro studio ha dimostrato uno stress ossidativo maggiore negli stadi avanzati di CKD. In 88 pazienti, affetti da Malattia Renale Cronica stadi 1-4, i marcatori di stress ossidativo testati, quali i livelli plasmatici di plasma 8-isoprostani (8-epiPGF2a) e titolo antiossidante totale (TAS), aumentavano con la riduzione del filtrato glomerulare (19). Queste alterazioni peggiorano parallelamente alla riduzione del filtrato glomerulare, suggerendo che la compromissione dell'attività antiossidante è un fenomeno precoce e peggiora con la compromissione della funzione renale.

## EFFETTI DELLO STATO INFAMMATORIO SULLA MALATTIA RENALE CRONICA

Lo stato infiammatorio e lo stress ossidativo possono stimolare direttamente lo sviluppo di calcificazioni vascolari. Il TNF- $\alpha$  può indurre calcificazione delle cellule vascolari in vitro (20), e la coltura di queste cellule con monociti e macrofagi può accelerare la mineralizzazione (21). Diversi studi suggeriscono che l'infiammazione cronica e i marker del metabolismo minerale agiscono in concerto per promuovere le calcificazioni vascolari. Lo stato infiammatorio non è solo legato ad un aumento del rischio cardiovascolare, ma è strettamente correlato allo sviluppo di sindrome MIC (malnutrizione-infiammazione-cachessia), e deplezione calorico-proteica (Protein Energy Wasting - PEW). L'infiammazione svolge un ruolo chiave nella PEW, contribuendo sia all'aumentato fabbisogno energetico, che al ridotto introito calorico/proteico (anche attraverso la perdita di appetito), determinando uno squilibrio tra i meccanismi orezzigenici e anoressigenici, che controllano l'omeostasi energetica nel nefropatico (22). Inoltre lo stato infiammatorio riduce la capacità anabolica fisiologica a causa della soppressione degli ormoni anabolizzanti, come l'ormone della crescita, insuline-like growth factor (IGF-1) e testosterone (23). L'ipoalbuminemia è strettamente associata alla mortalità nei pazienti in dialisi, ed è chiaro il ruolo nell'infiammazione, e non solo nella malnutrizione (24).

L'infiammazione contribuisce alla genesi dell'anemia e della malattia ossea (CKD-MBD). In particolare lo stato infiammatorio è una delle cause preminentи di resistenza all'eritropoietina: le cause sono molteplici, e comprendono una ridotta produzione di eritropoietina, ridotta attività stimolatoria sul midollo dell'eritropoietina, una aumentata produzione di epcidina, che altera il metabolismo del ferro (25). L'immunoattivazione infiammatoria coinvolge le cellule accessorie del microambiente emopoietico, con conseguente produzione e rilascio di citochine ad effetto inibitorio, quali IL-6,  $\gamma$ -interferone (IFN- $\gamma$ ), 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 (26). Negli ultimi anni è emerso un ruolo importante del fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23), ormone fosfaturoico. Valori cronicamente alti di FGF23 sono correlati ad una maggiore mortalità nei pazienti con Malattia Renale Cronica. FGF23 aumenta la produzione dei markers infiammatori come la lipocalina-2, trasformando il fattore di crescita- $\beta$  e il tumor necrosis factor (27). Alcuni studi osservazionali in pazienti con insufficienza renale cronica hanno mostrato che i livelli di FGF23 correlano con diversi markers infiammatori e dello stress ossidativo come l'interleuchina-6, la proteina C reattiva, il tumor necrosis factor- $\alpha$ , i prodotti derivanti dall'avanzata ossidazione proteica e glicosilazione (28). Nello studio CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), livelli elevati di FGF23 erano associati con alti livelli di IL-6, PCR, TNF- $\alpha$ , e fibrinogeno (3). Recenti osservazioni sperimentali indicano una attivazione epatocitaria da parte di FGF23, con produzione di citochine infiammatorie (29). IL-1 e IL-6 hanno dimostrato capacità di soppressione della secrezione del PTH, ed in un sottogruppo di pazienti dializzati, bassi valori di PTH possono riflettere una condizione di MIC piuttosto che di osso adinamico (30).

## CORREZIONE DELLO STATO INFAMMATORIO

Sono stati proposti vari interventi per la correzione dello stato infiammatorio nella Malattia renale cronica e possono essere divisi in tre categorie: modifiche dello stile di vita, interventi farmacologici, ottimizzazione della dialisi. Una dieta adeguata e l'esercizio fisico sono strategie poco costose ed efficaci per migliorare la qualità di vita nei pazienti in dialisi ed in terapia conservativa.

L'utilizzo nella dieta del paziente con MRC di prodotti a base di farine di mais o farine raffinate aumenta la quota di carboidrati, con aumento di fattori di glicazione proteica in particolare delle proteine di membrana cellulare con aumento degli AGEs e conseguente degenerazione della membrana inducente l'apoptosi cellulare (31). La scelta nutrizionale deve essere indirizzata verso un corretto intake di nutrienti macro e micro, evitando i prodotti raffinati dall'industria alimentare. Alla luce delle attuali conoscenze di nutrizione umana appare più saggio ridurre i quantitativi di proteine animali a favore di quelle vegetali e utilizzare il cereale intero o "integrale" per l'alimentazione, che fornisce un adeguato apporto di nutrienti bilanciati tra loro. Tra gli interventi dietetici più noti per ridurre lo stato infiammatorio conosciamo: la supplementazione di acidi grassi omega-3. Una recente metanalisi ha evidenziato che gli acidi grassi polinsaturi di origine marina riducono i livelli di PCR, IL-6, e TNF $\alpha$  (32). Gli alimenti antiossidanti sono classificati in base all'indice ORAC (vedi figura 1). I prodotti con indice ORAC più alto dovrebbero essere sempre presenti nell'alimentazione (tè verde, succo di melograno, frutti di bosco, ecc).

<b>INDICE ORAC: la capacità antiossidante degli alimenti vegetali</b>	
Livello di assunzione consigliato è di 6000 unità ORAC al giorno.	
<b>- VERDURE</b>	<b>UNITÀ' ORAC (100 g di alimento fresco)</b>
Carota	107
Cetriolo	182
Zucchina	344
Sedano	344
Cipolla	344
Zucca gialla	395
Porro	396
Peperoncino	490
San Marzano	534
Cavolo bianco	697
Lattuga romana	910
Peperone Giallo	950
Cicoria	1053
Peperone verde	1059
Asparago	1288
Melananza	1414
Cavolo Nero	1773
Bietola	2724
Spinacio	2732
Broccolo	3529
Radicchio di Chioggia	3537
Ravanello	3602
Barbabietola rossa	3632
Aglio	5346
Carciofo violetto	6552
<b>- FRUTTA</b>	<b>UNITÀ' ORAC (100 g di alimento fresco)</b>
Albicocche	172
Melone	197
Pera	222
Banana	223
Pesca	248
Mela	301
Uva bianca	357
Uvetta nera	396
Kiwi	458
Ciliegia	509
Uva nera	569
Avocado	571
Susina	626
Arancia	983
Spremuta Arancia	1142
Fragole	1170
Pompelmo rosa	1188
Prugne nere	1454
Mirtilli	3480
Succo di uva nera	5216
Spremuta di melagrana	6030

Fig. 1

L'igiene intestinale ha un'importante azione antinfiammatoria e immunomodulante. A tal fine non dovrebbero mai mancare le fibre alimentari, che sono nutrimento per il microbiota intestinale; possono essere altresì utili le supplementazioni di probiotici per un sano equilibrio delle varie famiglie microbiche. Fondamentale è il contributo del nutrizionista, che deve lavorare in team con il nefrologo. L'attività fisica riduce l'attività infiammatoria in soggetti sani ed in pazienti con malattia renale cronica (33). In pazienti in terapia conservativa in predialisi, sei mesi di regolare attività fisica (30 minuti al giorno per cinque giorni alla settimana) riduceva i livelli di IL-6 e IL-10 e provocava una down-regulation dell'attivazione di linfociti T e monociti (34). La correzione dello stress ossidativo può essere ottenuta con l'uso di farmaci antiossidanti come l'acetilcisteina, il tocoferolo, il glutathione e molti altri, oppure per i pazienti in emodialisi utilizzando membrane di dialisi con vitamina E. L'uso di filtri con Vitamina E può ridurre lo stress ossidativo e lo stato infiammatorio senza alterare l'adeguatezza dialitica (35).

L'uso dell'emodiafiltrazione può ugualmente ridurre lo stato infiammatorio. Lo studio CONTRAST (Randomized Controlled Convective Transport Study) ha dimostrato che l'emodiafiltrazione on-line riduce i marker di infiammazione a differenza delle metodiche convenzionali (36). Panichi e coll. riportavano una riduzione di PCR e IL-6 durante 4 mesi di Emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR) simile a quella ottenuta nello stesso periodo con emodiafiltrazione on-line (37).

## CONCLUSIONI

---

L'infiammazione cronica di basso grado è un fenomeno sicuramente presente in tutti i nefropatici, pertanto, il clinico deve mettere in atto tutte le risorse disponibili al fine di ridurre lo stato infiammatorio e lo stress ossidativo. Questi interventi potranno ridurre gli eventi cardiovascolari e migliorare la sopravvivenza non solo per durata, ma anche per qualità.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Pohl MA: Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In: *Atlas of Diseases of the Kidney*, 1st Ed., edited by Wilcox CS, Schrier RW, Philadelphia, Current Medicine, 1999, pp 3.1–3.21
2. (A. Hovland et al. / Atherosclerosis 241 (2015) 480-494)
3. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, Shah VO, Balakrishnan VS, Guzman NJ, Girndt M, Periera BG, Feldman HI, Kusek JW, Joffe MM, Raj DS: Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1938-1946.
4. Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Geramizadeh B, Namazi MR: Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: a novel finding with practical implications. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3338–3344.
5. Rosengren BI, Sagstad SJ, Karlsen TV, Wiig H: Isolation of interstitial fluid and demonstration of local proinflammatory cytokine production and increased absorptive gradient in chronic peritoneal dialysis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304:F198–F206.
6. Sitter T, Bergner A, Schiff 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
7. Schiff 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)
8. 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
9. Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor-kappaB activation. Bellocq A, Suberville S, Philippe C, Bertrand F, Perez J, Fouqueray B, Cherqui G, Baud L. *J Biol Chem*. 1998 Feb;273(9):5086-92.
10. Eustace B, Astor PM, Muntner, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1031-40
11. Anders HJ, Andersen K, Stecher B: The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83: 1010–1016
12. Sterling KA, Eftekhar P, Girndt M, Kimmel PL, Raj DS: The immunoregulatory function of vitamin D: implications in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 403–412 (CKD). *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: Editorial Comments 2689
13. Kim HJ, Vaziri ND: Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298:F662–F671.
14. Superoxide production in patients with early chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68 [Suppl 99]: S71–S75
15. Fortuno A, Beloqui O, San José' G et al. Increased phagocytic nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent Erythrocyte superoxide dismutase (SOD) activity in control subjects and patients with stages 1 and 2 chronic kidney disease
16. Zalba G, Beloqui O, San José' G et al. NADPH oxidasedependent superoxide production is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical atherosclerotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1452–1457
17. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 42–50
18. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2004;65:1009-1016
19. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:752-760.
20. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL : Tumor necrosis factor-alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* 102: 2636–2642, 2000
21. Tintut Y, Patel J, Territo M, Saini T, Parhami

- F, Demer LL : Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro. *Circulation* 105: 650–655, 2002
22. Pupim LB, Ikitzler TA Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Seminars in dialysis* 2003 May-Jun;16(3):224-32
23. Meuwese CL, Carrero JJ, Stenvinkel P: Recent insights in inflammation-associated wasting in patients with chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2011; 171: 120–126.
24. De Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW: Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr* 2009; 19: 127–135.
25. Babitt JL, Lin HY: Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 726–741
26. 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
27. Dai B, David V, Martin A et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PloS one* 2012;7(9):e44161
28. Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC et al. Fibroblast growth factor 23 and Inflammation in CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2012 Jul;7(7):1155-62
29. GS, Brand M, Wolf M, Faul C.: Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016 Jul 22. (16)30236-8
30. Feroze U, Molnar MZ, Dukkipati R, Kovacsdy CP, Kalantar-Zadeh K: Insights into nutritional and inflammatory aspects of low parathyroid hormone in dialysis patients. *J Ren Nutr* 2011; 21: 100–104
31. Uribarri J1, Peppa M, Cai W, Goldberg T, Lu M, Baliga S, Vassalotti JA, Vlassara H. Dietary glycotoxins correlate with circulating advanced glycation end product levels in renal failure patients. *Am J Kidney Dis.* 2003 Sep;42(3):532-8.
32. Li K, Huang T, Zheng J, Wu K, Li D: Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e88103.
33. Carney EF: Chronic kidney disease. Walking reduces inflammation in predialysis CKD. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 300.
34. Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL, Bevington A, Feehally J, Bishop NC, Smith AC: Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2121–2130.
35. Piroddi M, Pilolli F, Vitamin E as a Functional and Biocompatibility Modifier of Synthetic Hemodialyzer Membranes: An Overview of the Literature on Vitamin E-Modified Hemodialyzer Membranes. *Am J Nephrol* 2012;35:559–572
36. Den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MP, van der Weerd NC, Mazairac AH, Penne EL, Levesque R, ter Wee PM, Nube MJ, Blankestijn PJ, van den Dorpel MA: Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int* 2014; 86: 423–432
37. 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

**CORRISPONDENZA A:**

Antonio Gorini  
 MD, CEO Biofisimed srl  
 Via Archimede, 138 - 00197 Roma  
 Email antonio.gorini.md@gmail.com