

INNOVAZIONI EMODIALITICHE

S.Simone, G.Pertosa, F.P.Schena

Un punto di partenza per una panoramica sulle novità della terapia dialitica attuale può essere rappresentato dalle caratteristiche demografiche della popolazione in trattamento. Negli ultimi anni si è osservata una crescente incidenza dell'insufficienza renale cronica terminale (IRC), con un incremento medio annuale del 6-7% di nuovi casi negli USA che iniziano il trattamento sostitutivo (1) ed un aumento costante del numero totale di pazienti in trattamento in ogni parte del mondo. L'aumento dell'età media, conseguenza dell'invecchiamento della popolazione generale e della riduzione della mortalità per diabete, stroke e malattia cardiovascolare, ha comportato maggiori possibilità di manifestazione del danno renale secondario (2). Nella gestione del paziente emodializzato l'elevata mortalità e morbilità cardiovascolare rappresentano i principali problemi clinici; tuttavia, i fattori di rischio tradizionali (diabete, ipertensione, dislipidemia, età, fumo, ecc.) da soli non sono adeguati a giustificare l'alta prevalenza di malattia cardiovascolare nella popolazione uremica (3). Appare evidente che negli uremici cronici la presenza di numerosi altri fattori "non tradizionali" sembra avere un ruolo eziopatogenetico e prognostico significativo. Tra questi fattori sono inclusi **l'infiammazione cronica e lo stress ossidativo, l'anemia e l'alterazione del metabolismo calcio-fosforo** (4-5).

Infiammazione cronica e aterosclerosi

Circa il 30% dei pazienti in pre-dialisi e il 50% di quelli in emodialisi presentano una risposta infiammatoria attiva come dimostrato dagli elevati livelli sierici di Proteina C Reattiva (PCR). Questo suggerisce che le alterazioni proprie della sindrome uremica e i fattori associati alla dialisi potrebbero essere un'importante causa dello stato infiammatorio cronico (6). In emodialisi la risposta infiammatoria può scaturire da varie fonti: i due stimoli più ampiamente noti sono l'interazione del sangue con membrane dialitiche non biocompatibili e le endotossine o sostanze inducenti citochine (CIS) originate da dialisato contaminato (7,8). Il contatto delle cellule mononucleate con la membrana dialitica induce una stimolazione cellulare e l'attivazione della cascata del complemento (C5a, C3a, C5b-9). Gli studi sul sistema linfomonocitario hanno dimostrato che le anafilotossine C5a, C3a ed il C5b-9 (9) sono in grado di indurre in queste cellule l'espressione genica e la trascrizione per differenti citochine, anche se per la loro definitiva produzione è necessario l'effetto sinergico esercitato da basse concentrazioni di endotossine (10). Infatti, l'aderenza dei monociti alle membrane di dialisi rappresenta l'elemento di "priming", in grado di determinare l'inizio della trascrizione degli RNA messaggeri per alcune citochine, quali IL-1, IL-6 ed il tumor necrosis factor (TNF)-a, ma è da sola insufficiente a determinarne la traslazione e la secrezione. Quest'ultima evenienza si verifica solo in presenza di un secondo stimolo rappresentato dalle endotossine. Numerose evidenze cliniche dimostrano che l'infiammazione cronica, un fattore di rischio non tradizionale e spesso osservato nei pazienti con IRC, potrebbe essere associato alla presenza di malnutrizione e allo sviluppo di aterosclerosi (11). Sulla base di queste osservazioni, è stata recentemente suggerita l'esistenza nei pazienti con IRC di una sindrome caratterizzata da malnutrizione, segni di infiammazione cronica sistemica ed aterosclerosi (sindrome MIA) (12). In realtà, l'infiammazione è più frequente nei soggetti malnutriti, e Ikizler et al (13) hanno dimostrato che lo stato nutrizionale e la risposta infiammatoria sono fattori predittivi indipendenti per ospedalizzazione nei pazienti in emodialisi. Inoltre, la malnutrizione e l'infiammazione sono associati ad un'alta percentuale di mortalità in emodialisi (13). E' ipotizzabile, pertanto, che gli elevati livelli sierici di citochine proinfiammatorie potrebbero rappresentare il legame tra l'alta prevalenza di infiammazione e presenza di danno cardiovascolare in questi pazienti (14). Il legame tra aterosclerosi e infiammazione è stato ipotizzato per la prima volta da Ross, sulla base di osservazioni cliniche e sperimentali (15), confermando l'ipotesi di Virchow che nel lontano 1856 affermava: "l'infiammazione della tunica arteriosa interna è il punto di partenza della cosiddetta degenerazione ateromatosa". L'infiammazione è coinvolta in tutti gli stadi dell'aterosclerosi, dalle fasi precoci di attivazione endoteliale (liberazione di citochine, adesione dei monociti dell'endotelio vascolare, liberazione di una serie di segnali, selectine, chemochine, MCP1, molecole di adesione intracellulare, ICAM-1-2-3 e di adesione cellulare vascolare VCAM-1, formazione della stria lipidica), alla progressione della placca, sua destabilizzazione e conseguente rottura (16). L'attivazione

endoteliale può essere legata a fattori infettivi o non infettivi: endotossine batteriche, microrganismi come *C. Pneumoniae* e *H. Pylori*, citochine (IL-1, IL-4, TNF α), elevate concentrazioni plasmatiche di omocisteina, lipoproteina A, leptina, prodotti di glicazione avanzata (AGE's) e tutte le cause di stress ossidativo che inducono la generazione di radicali dell'ossigeno (ROS). Queste sostanze attivano alcuni fattori di trascrizione, quali il Nuclear Factor κ B (NF κ B), che promuove la trascrizione delle molecole endoteliali di adesione e delle citochine proinfiammatorie solubili. La valutazione dei fattori che contribuiscono al processo flogistico aterosclerotico permette, quindi, una più accurata stima del rischio cardiovascolare. La PCR, reattante della fase acuta, prodotta dal fegato in seguito allo stimolo da parte di citochine come IL 1, IL 6, TNF α , è in grado di legarsi alle membrane cellulari, attivare la cascata del complemento, richiamare in loco i monociti-macrofagi e di determinare il danno vascolare. La PCR, oltre ad essere un marker di infiammazione, si associa ad un aumentato rischio di infarto miocardico, di ictus, di morte improvvisa e di patologie vascolari periferiche (17-20). In particolare, Ridker et al hanno recentemente dimostrato che la PCR è un indice predittivo di eventi cardiovascolari più importante dei livelli di LDL-colesterolo e di altri fattori di rischio tradizionali (21).

Infiammazione cronica, alterazioni del metabolismo calcio-fosforo e calcificazioni vascolari.

Recentemente, l'attenzione dei nefrologi si è rivolta allo studio dei livelli plasmatici elevati del fosforo (P) e del prodotto calcio-fosforo (Ca x P), e del loro ruolo nella patogenesi delle calcificazioni cardio-vascolari in corso di uremia (22). Nel corso dell'ultima decade, però, è stato dimostrato come le calcificazioni vascolari non dipendano solo da una deposizione passiva di sali di calcio e fosfato su vasi già aterosclerotici, ma anche da un processo attivo nel quale le cellule vascolari mimano gli osteoblasti (23,24). In tal senso, un ruolo determinante è svolto dai livelli sierici di fosfato, in quanto, come è stato dimostrato in diversi studi, le cellule muscolari lisce della parete vasale sono in grado di captare il fosfato circolante per formare bioapatite (25). Questo processo è associato a trasformazioni fenotipiche delle cellule della muscolatura liscia della parete vasale caratterizzate dalla espressione di markers osteoblastici (26). La perdita di massa ossea, legata all'osteodistrofia renale che si realizza a seguito dell'instaurarsi dell'iperparatiroidismo secondario, inoltre, indurrebbe l'espressione di fattori proteici con funzioni mediatrici tra aterosclerosi e osteoporosi, le cosiddette "*bone morphogenic proteins*", in grado di svolgere funzioni regolatorie sia sugli osteoblasti che sugli osteoclasti, e che sono attualmente ritenute coinvolte nei processi alla base della potenziale associazione tra calcificazioni vascolari e disturbi del metabolismo minerale osseo (24). Un notevole numero di studi ha evidenziato un'associazione tra calcificazioni vascolari, stato infiammatorio cronico e aterosclerosi (27-28). Alcuni mediatori dell'infiammazione, come lo stress ossidativo, la PCR, e citochine pro-infiammatorie, possono direttamente stimolare il processo di calcificazione vascolare (29). Recentemente, diversi studi hanno dimostrato che durante un processo flogistico si osserva una ridotta espressione di Fetuina-A, una glicoproteina prodotta a livello epatico e deputata al controllo delle concentrazioni extracellulari del calcio (30). La stretta correlazione di questa proteina con lo stato infiammatorio è legata alla probabile influenza che la stessa svolge nel favorire la risoluzione dello stato flogistico, modulando la fagocitosi macrofagica delle cellule apoptotiche (31). La Fetuina-A si è dimostrata essere un potente inibitore circolante della precipitazione di sali di fosfato di calcio e delle calcificazioni ectopiche che rappresentano una frequente complicanza di numerose malattie degenerative (32). La Fetuina-A inibisce la precipitazione dei sali di idrossiapatite a livello dei tessuti molli attraverso la formazione di un complesso insolubile con i sali di fosfato di calcio (33). Ketteler et al hanno dimostrato che il deficit di Fetuina-A è associato allo stato infiammatorio e che esiste un link tra bassi livelli sierici di Fetuina-A, comparsa di calcificazioni cardiovascolari e mortalità nei pazienti in dialisi (32). Negli ultimi anni i chelanti a base di sali di calcio sono stati lo strumento farmacologico più utilizzato per il trattamento dell'iperfosfatemia nei pazienti in dialisi. Tuttavia, la dimostrazione di una stretta correlazione tra assunzione di calcio e calcificazioni coronariche (34), ha indotto i clinici ad utilizzare i chelanti del fosforo privi di calcio. Risultati particolarmente promettenti sono stato ottenuti con il Sevelamer, un nuovo chelante del fosforo privo di calcio, che si è dimostrato in grado di rallentare significativamente la progressione delle calcificazioni cardiovascolari sia in modelli sperimentali che in vivo (35-36).

Anemia e infiammazione cronica

Studi recenti hanno dimostrato che l'**anemia** è un'importante fattore di rischio indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti uremici cronici (37). Infatti, nell'anemia cronica l'accresciuto lavoro del cuore e dei vasi arteriosi legato all'aumento della gittata cardiaca e del flusso ematico conduce a modificazioni strutturali del cuore e dei vasi che si traducono in ipertrofia ventricolare sinistra, potente predittore di evoluzione verso lo scompenso cardiaco (38). Le alterazione della funzione e della struttura cardiaca si accompagnano ad un rimodellamento delle grandi arterie, evidenziato da un irrigidimento della parete vascolare e da un aumento della pressione arteriosa sistolica, che contribuiscono ad aggravare l'ipertrofia ventricolare sinistra (37). Anemia, disfunzione renale ed insufficienza cardiaca vengono così a formare un circolo vizioso, chiamato "sindrome dell'anemia cardio-renale", in cui ciascuna di queste componenti finisce per essere alimentata ed alimentare a sua volta le altre due (39). La contemporanea presenza di uno **stato infiammatorio cronico** contribuisce ad aggravare la malattia cardiovascolare e a peggiorare la condizione di anemia (40). Restano, peraltro, ancora da chiarire i meccanismi che legano l'infiammazione all'anemia e al deficit funzionale di ferro. L'epcidina, una proteina della fase acuta di origine epatica con proprietà antimicrobiche, è indotta da stimoli infiammatori, quali l'IL-6, e svolge un ruolo importante nel regolare il metabolismo del ferro in vivo, riducendo l'assorbimento intestinale ed il rilascio di ferro dal sistema reticolo endoteliale (41). In presenza di uno stato infiammatorio, un'inappropriata secrezione di epcidina può condizionare un ridotto 'uptake' di ferro dai depositi ed un maggior consumo di EPO negli uremici cronici in dialisi. L'epcidina, pertanto, può essere considerata un valido indicatore della presenza di un deficit funzionale di ferro nei pazienti in dialisi. La correzione dell'anemia, dopo correzione dell'eventuale carenza marziale, con la somministrazione di EPO è da tempo considerata una valida strategia terapeutica: diversi studi hanno evidenziato i benefici dell'EPO nella riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e di altre complicanze cardiovascolari in dialisi (42), aumentando la sopravvivenza e migliorando la qualità di vita in questi pazienti. Le più recenti linee guida della Società Italiana di Nefrologia (SIN) (43) sottolineano l'importanza di iniziare il trattamento dell'anemia con EPO nel paziente nefropatico con livelli plasmatici di emoglobina (Hb) <12 g/dl (negli uomini e nelle donne in post-menopausa) e <11 g/dl (soggetti in età prepuberale e donne in età fertile) e segnalano come target da raggiungere un valore di Hb \geq 11 g/dl. Le linee guida attuali sconsigliano di superare il valore di 12 g/dl, fino a quando non saranno a disposizione trials clinici controllati che indichino chiaramente che livelli più alti di Hb sono vantaggiosi per il paziente in dialisi. Studi recenti, infatti, hanno dimostrato che livelli elevati di Hb possono essere talora dannosi, particolarmente nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (44). Non dimentichiamo che l'EPO è una citochina ad attività proliferante e potrebbe svolgere un ruolo importante nell'indurre la trombosi della fistola artero-venosa (45).

Importanza clinica della biocompatibilità in emodialisi

Numerosi studi suggeriscono che la biocompatibilità delle membrane dialitiche possa influenzare lo stato infiammatorio sistemico nei pazienti in emodialisi. L'attivazione del complemento e in particolare il complesso terminale del complemento (C5b-9) possono modulare diverse funzioni cellulari attraverso l'attivazione di differenti vie del segnale e stimolare la produzione di IL-6 nelle cellule muscolari lisce (46). Pertosa et al hanno dimostrato una bassa generazione plasmatica di C5b-9 e, contemporaneamente, una ridotta attività di JNK, una protein-chinasi intracellulare attivata dallo stress ossidativo, e della sintetasi inducibile dell'ossido nitrico (iNOS) nei monociti periferici di pazienti uremici trattati con una membrana cellulosa contenente in superficie molecole di vitamina E, che si è dimostrata in grado di determinare una significativa rimozione dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e di ridurre lo stress ossidativo negli uremici in dialisi (47). Un ulteriore studio, condotto in vivo ed in vitro, utilizzando membrane dialitiche biocompatibili a bassa attivazione della coagulazione, come l'EVAL, ha dimostrato una riduzione dell'attivazione dei monociti periferici ed una down-regolazione del CCR2, recettore del MCP-1, responsabile del richiamo dei monociti a livello della parete vasale (48), dimostrando come questa membrana dialitica possa contribuire a rallentare la progressione del processo aterosclerotico. Infine, bassi livelli di PCR e ridotta produzione di IL-6 e dei suoi recettori sulle cellule monocito-macrofagiche, gp80 e gp130, sono stati osservati nei pazienti trattati con alcune membrane sintetiche, quali il

polisulfone e l'EVAl, a dimostrazione che, probabilmente, alcuni tipi di membrane sintetiche possono contribuire a ridurre lo stato infiammatorio negli emodializzati (49).

Evoluzione nei trattamenti emodialitici: trattamenti dialitici convenzionali ad alto flusso, metodiche convettive e metodiche on-line.

Un'importante innovazione in campo emodialitico è venuta dalla disponibilità per il paziente in dialisi di membrane ad elevata permeabilità (high-flux). Lo sviluppo di sistemi per il controllo automatico dell'ultrafiltrazione è stato la premessa indispensabile per l'utilizzo delle membrane high-flux, permettendo l'introduzione nella pratica clinica di alcuni trattamenti alternativi all'emodialisi standard (emodialisi high-flux, emofiltrazione, emodiafiltrazione, HDF). Le caratteristiche principali di queste membrane sono l'elevata biocompatibilità, l'elevato coefficiente di ultrafiltrazione e la maggiore permeabilità rispetto alle membrane cellulose per soluti a più elevato peso molecolare. I trattamenti con membrane high-flux sembrano influenzare positivamente l'instabilità cardiovascolare, osservata in dialisi: tuttavia trials clinici recenti non confermano tale opinione (50-51). Sebbene dati preliminari abbiano evidenziato un effetto favorevole sulla correzione dell'anemia in pazienti trattati con membrane altamente permeabili, trials clinici randomizzati non hanno confermato tale dato come clinicamente significativo. Tuttavia, un migliore controllo dell'anemia è stato osservato con i trattamenti on-line rispetto ai trattamenti convenzionali e alle tecniche HDF standard, grazie, verosimilmente, alla rimozione di medie e grandi molecole ed alla ridotta contaminazione microbiologica e pirogenica del dialisato (52-53). Diverse analisi hanno, inoltre, dimostrato una minore incidenza di lesioni cistiche ossee e di comparsa di tunnel carpale in pazienti trattati con membrana high-flux rispetto ai pazienti trattati con membrana low-flux (54-55). Infine, numerosi studi epidemiologici hanno suggerito la possibilità che i trattamenti high-flux possano ridurre morbilità e mortalità dei pazienti emodializzati (56-57). Tuttavia, l'Hemo study, un importante trial clinico prospettico randomizzato, nonostante la numerosità del campione, non è riuscito a dimostrare un effetto statisticamente significativo dell'elevata dose dialitica e delle membrane high-flux sulla sopravvivenza e sulla morbilità nei pazienti in emodialisi (58). Una review sistematica di 18 trials clinici randomizzati e controllati condotti per valutare l'efficacia clinica dei vari trattamenti emodialitici ha concluso che non esistono differenze significative tra le diverse metodiche dialitiche (HD, HF, HDF, AFB) sulla mortalità e morbilità della popolazione dialitica (59). L'MPO study, attualmente in corso, è stato programmato per valutare prospetticamente l'effetto a lungo termine della permeabilità della membrana sugli outcomes clinici. In conclusione, notevoli passi avanti sono stati compiuti nella comprensione dei meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo dell'aterosclerosi nei pazienti in emodialisi. Tuttavia si attendono i risultati di trials clinici randomizzati condotti su un numero elevato di pazienti in trattamento dialitico per dimostrare i vantaggi dell'impiego di nuove metodiche dialitiche o di nuovi filtri per emodialisi nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari in questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. United states Renal Data System annual Data Report. AM J Kidney Dis; 32(Suppl 1): S38-41, 1998.
2. Locatelli F, Manzoni C, Pozzoni P, Pontoriero G, Di Filippo S. La clinica della dialisi: nuovi problemi e nuove prospettive. Giornale Italiano di Nefrologia; 156-164, 2004.
3. United states Renal Data System annual Data Report. AM J Kidney Dis; 32(Suppl 1): S69-80, 1998.
4. London G et al. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med; 340: 115, 1999.
5. Panichi V, Taccola D, Consani C, Manca Rizza G, Barsotti G. Infiammazione cronica. Giornale Italiano di Nefrologia; 29-32, 2004.
6. Steinvinkel P et al. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. Semin Dial; 15: 329, 2002.
7. Levin A. Cardiac disease in chronic kidney disease: current understandings and opportunities for changes. Blood Purif; 22(1): 22-27, 2004.
8. Amato RL. The link between dialysate and chronic inflammatory disease in hemodialysis. Nephrol Nurs J; 29(5): 490-492, 2002.
9. Gesualdo L, Pertosa G, Grandaliano G, Schena FP. Cytokines and bioincompatibility. Nephrol Dial Transplant; 13(7): 1622-6, 1998.
10. Pertosa G, Gesualdo L, Botalico D, Schena FP. Endotoxins modulate chronically tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 release by uraemic monocyte. Nephrol Dial Transplant; 10(3): 328-33, 1995.

11. Steinvinkel P et al. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial*; 15:329, 2002.
12. Stenvikel P., Heinburger O, Elinger C-G, et al. A syndrome of malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) is associated with elevated serum hyaluronan and increased mortality in chronic renal failure (CRF). *J Am Soc Nephrol* 10: 182 A, 1999.
13. Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*; 340:115, 1999.
14. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J et al. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 55: 1945-1951, 1999.
15. Stenvikel P., Heinburger 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). *Nephrol Dial Transplant* 15: 953-960, 2000.
16. Rattazzi M, Puato M, Faggin E et al. New markers of accelerated atherosclerosis in end stage renal disease. *J Nephrol* 16 11-20, 2003.
17. Koenig W et al. CRP, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA Augsburg Cohort Study. *Circulation* 1999;99:237
18. Rost N et al. Plasma concentration of CRP and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke* 32:2575, 2001
19. Albert C et al. Prospective study of CRP, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 105:2595, 2002;
20. Ridker P et al. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lp(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285:2481, 2001;
21. Ridker P et al. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:1557, 2002;
22. Block GA., Hulbert-Shearon TE., Levin NW., Port FK. : Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic Hemodialysis patients: a national study. *Am J Kid Dis* 31: 607-617, 1998.
23. Jakoby IV MG and Semenkovich CF: The role of osteoprogenitors in vascular calcification. *Nephrol Hypertens* 9 : 11-15, 2000
24. Bostrom K., Watson KE., Horn S., Wortham C., Herman IM., Demer LL.: Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 9: 1800-1809, 1993.
25. Jono S., McKee MD., Murry CE., Shioi A., Nishizawa Y., Mori K., Morii H., Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 29: E10-17, 2000.
26. Moe SM., O'Neill KD., Duan D., Ahmed S., Chen NX., Leapman SB., Fineberg N., Kopecky K. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 61: 638-647, 2002.
27. Goodman WG., Goldin J., Kuizon BD., Yoon C., Gales B., Sider D., Wang Y., Chung J., Emerick A., Greaser L., Elashoff RM., Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 18:1478-1483, 2000.
28. Blacher J., Guerin AP., Pannier B., Marchais SJ., London GM.: Arterial calcifications, arterial stiffness , and cardiovascular risk in end – stage renal disease. *Hypertension* 38 : 938 – 942, 2001.
29. Moe SM,Chen NX. Inflammation and vascular calcification. *Blood Purif* ;23:64-71, 2005.
30. Ketteler M., Bongartz P., Westenfeld R., Wildberger JE., Mahnken AH., Bohm R., Metzger T., Wanner C., Jahnchen-Dechent W., Floege J.: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 8 :827-833, 2003.
31. Jersmann HP., Dransfield I.: Hart SP Fetuin/alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human macrophages. *Clin Science* 105:273-278, 2003
32. Price PA., Williamson MK., Nguyen TM., Than TN.: Serum levels of the fetuin-mineral complex correlate with artery calcification in the rat. *J Biol Chem* 16: 1594-1600, 2004.
33. Jersmann HP., Dransfield I.: Hart SP Fetuin/alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human macrophages. *Clin Science* 105:273-278, 2003.
34. Goodman Wg, Goldin J, Kuizon BD, Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N.Engl J Med*; 342:1478-83, 2000
35. Katsumata K, Kusano K, Hirata m. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int.*; 64:441-50, 2003.
36. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, for the Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.*; 2:245-52, 2002.
37. Foley RN, Parfey PS, Harnett JD, The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J. Kidney Dis*; 28:53-61,1996
38. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP., Pathophysiology of anemia: Focus on the heart and blood vessels *Nephrol Dial Transplant* 15: Suppl 3 14-18, 2000.
39. Silverberg D, Wexler D, Blum M, . The cardio-renal anemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 18: Suppl 8 7-12, 2003
40. Steinvinkel P. Anaemia and inflammation: what are the implications for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Nov;18 Suppl 8: 17-22, 2003.

41. Deicher R, Horl SW. Heparin: a molecular link between inflammation and anaemia. *Nephrol Dial Transplant*; 19(3):521-4, 2004
42. Collins AJ. Influence of target hemoglobin in dialysis patients on morbidity and mortality. *Kidney Int.*; 80:44-48, 2002.
43. Triolo G. Italian Society of Nephrology. Guidelines for the treatment of anemia in chronic renal failure. *G Ital Nefrol*; 20 Suppl 24: S61-82, 2003.
44. Strippoli GF, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol*; 15: 3154-65, 2004.
45. Grandaliano G, Teutonico A, Losappio R, Allegretti A, Mancini A, Gesualdo L, Schena FP, Pertosa G. The role of hyperparathyroidism, erythropoietin therapy and CMV infection in the failure of arteriovenous fistula in Hemodialysis. *Kidney Int*; 64:715-9, 2003.
46. Viedt C et al. The terminal complement complex C5b-9 stimulates IL-6 production in human smooth muscle cells through activation of transcription factors NF- κ B and AP-1. *FASEB J*; 14:2370, 2000
47. Pertosa G et al. Vitamin E-modified filters modulate Jun N-terminal kinase activation in peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int*; 62:602, 2002
48. Pertosa G, Simone S, Soccio M, Marrone D, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G. Coagulation Cascade Activation Causes CC Chemokine Receptor-2 Gene Expression and Mononuclear Cell Activation in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. In press
49. Memoli B, Grandaliano G, Soccio M, Postiglione L, Guida B, Bisesti V, Esposito P, Procino A, Marroni D, Michael A, Andreucci F, Schena FP, Pertosa G. In vivo modulation of soluble antagonist IL-6 receptor synthesis and release in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005
50. Chanard J, Brunois IP, Melin JP. Long-Term results of dialysis therapy with a highly permeable membrane. *Artif Organs*; 6:261-6, 1982
51. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int.*; 50:1293-302, 1996.
52. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line prepared substitution fluid. *Blood Purif*; 20: 357-63, 2002.
53. Ward RA, Schmidt B, Hullin J. A comparison of on-line hemodiafiltration and high flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J American Soc Nephrol*; 11:2344-50, 2000.
54. Van Ypersele De Strihou C, Jadoul M. Effects of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis related amyloidosis. *Kidney Int.*; 39:1012-9, 1991.
55. Woods HF, Nandakumar M. Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant*; 15 (1):36-42, 2000
56. Port KF, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE. Mortality risk by haemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: result from USRDS dialysis morbidity and mortality study. *Am J. Kidney Dis*; 37:276-86, 2001.
57. Chauveau P, Nguyen H, Combe H. Dialyzer Membrane Permeability and Survival in Hemodialysis Patients. *Am J. Kidney Dis*; 45:565-71, 2005.
58. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK. The hemodialysis study: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N. Engl J Med*; 9: 325:2010-9, 2002.
59. Rabindranath KS, Strippoli GFM, Roderick P, Wallace SA, MacLeod AM, Daly. Comparison of Hemodialysis, Hemofiltration, and Acetate-Free Biofiltration for ESRD: Systematic. *Am J. Kidney Dis*; 45:437-47, 2005.