

**Nuovi e vecchi farmaci per la gestione dell'anemia nel paziente in emodialisi...**

**... e con insufficienza renale cronica**

**Dott. Gianluca LEONARDI**

**Direttore S.C. Nefrologia e Dialisi – ASL TO5  
Ospedale Maggiore di Chieri**



**Riccione –  
15-17 aprile 2023**

**Deficit relativo di EPO**

**Altered O2 Sensing**

**Perdite occulte (GEL, prelievi, linee ematiche circuito dialitico)**

**Ridotta spv GR (60gg)**

# **ANEMIA**

**Deficit ferro, folati, vit B12**

**Severo iperparatiroidismo**

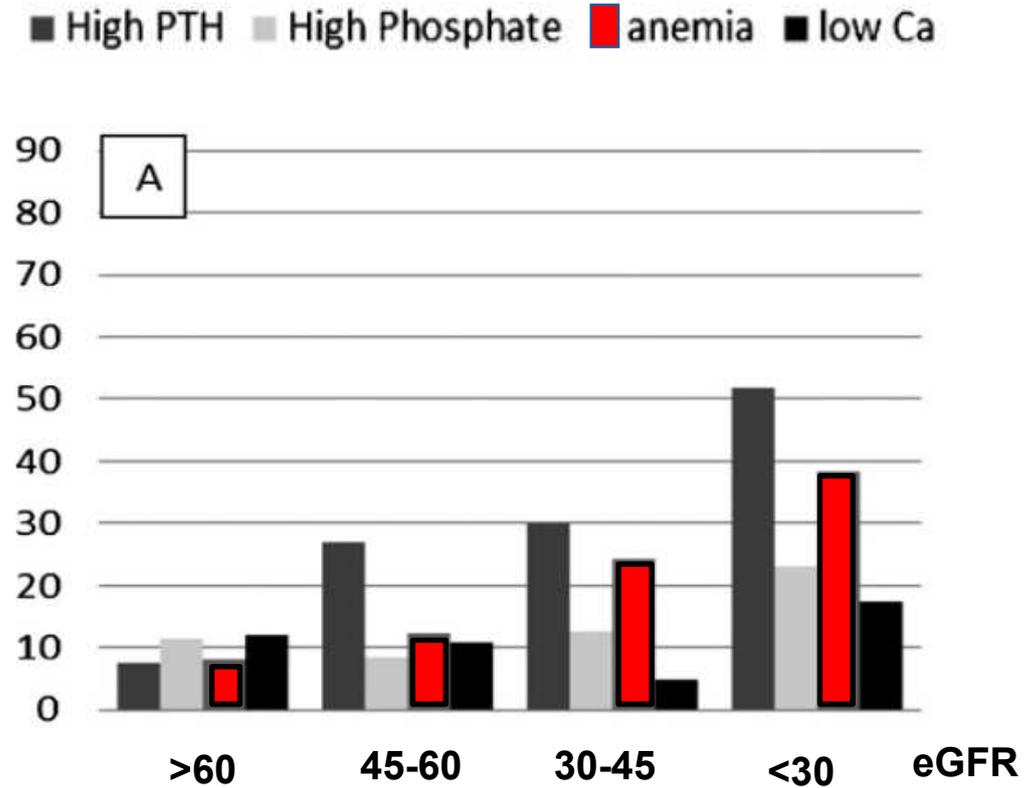
**Farmaci (ace inibitori, sartani, immunodepressori)**

**Sottodialisi**

**Stato infiammatorio**

**Stati infettivi**

# ANEMIA e CKD



**Van Pottelbergh G. et al. Archives of Gerontology and Geriatrics 54 (2012) e419–e425**  
*The prevalence and detection of chronic kidney disease (CKD)-related metabolic complications as a function of estimated glomerular filtration rate in the oldest old.*

- 3.4.1: For adult CKD ND patients with Hb concentration  $\geq 10.0$  g/dl ( $\geq 100$  g/l), we suggest that ESA therapy not be initiated. (2D)
- 3.4.2: For adult CKD ND patients with Hb concentration  $< 10.0$  g/dl ( $< 100$  g/l) we suggest that the decision whether to initiate ESA therapy be individualized based on the rate of fall of Hb concentration, prior response to iron therapy, the risk of needing a transfusion, the risks related to ESA therapy and the presence of symptoms attributable to anemia. (2C)
- 3.4.3: For adult CKD 5D patients, we suggest that ESA therapy be used to avoid having the Hb concentration fall below 9.0 g/dl (90 g/l) by starting ESA therapy when the hemoglobin is between 9.0–10.0 g/dl (90–100 g/l). (2B)

3.5.1: In general, we suggest that ESAs not be used to maintain Hb concentration **above 11.5 g/dl** (115 g/l) in adult patients with CKD. (2C)

3.5.2: Individualization of therapy will be necessary as some patients may have improvements in quality of life at Hb concentration above 11.5 g/dl (115 g/l) and will be prepared to accept the risks. (*Not Graded*)

3.6: In all adult patients, we recommend that ESAs not be used to intentionally increase the Hb concentration above 13 g/dl (130 g/l). (1A)

Utilizzare ESA con grande cautela in caso di neoplasia attiva, soprattutto se passibile di guarigione, in caso di pregressa storia di neoplasia o stroke

# HIF-PHIs

(Hypoxia Inducible Factor-1 **HIF-stabilizzatori** inhibitors)

Molecole a basso peso molecolare, ideate per terapia orale per il trattamento dell'anemia nei pazienti affetti da IRC in terapia conservativa o in trattamento dialitico



HIF 1 è un eterodimero formato da **subunità HIF1-beta**, espressa a livello cellulare in modo costitutivo e **subunità HIF1-alfa**, molecola molto instabile e inducibile

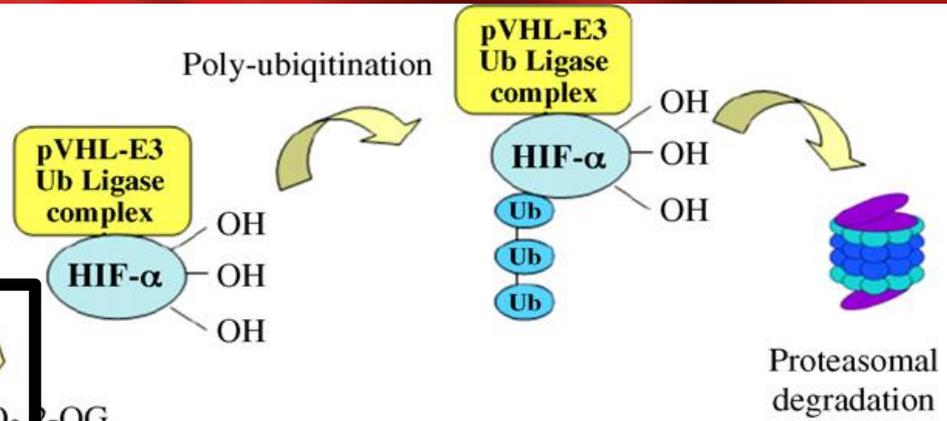
Sintesi EPO è attivata dal legame con DNA da parte del fattore trascrizionale HIF 1 (alfa + beta)

Alla base dei meccanismi di risposta all'ipossia (scoperta grazie agli studi sull'acclimatazione)

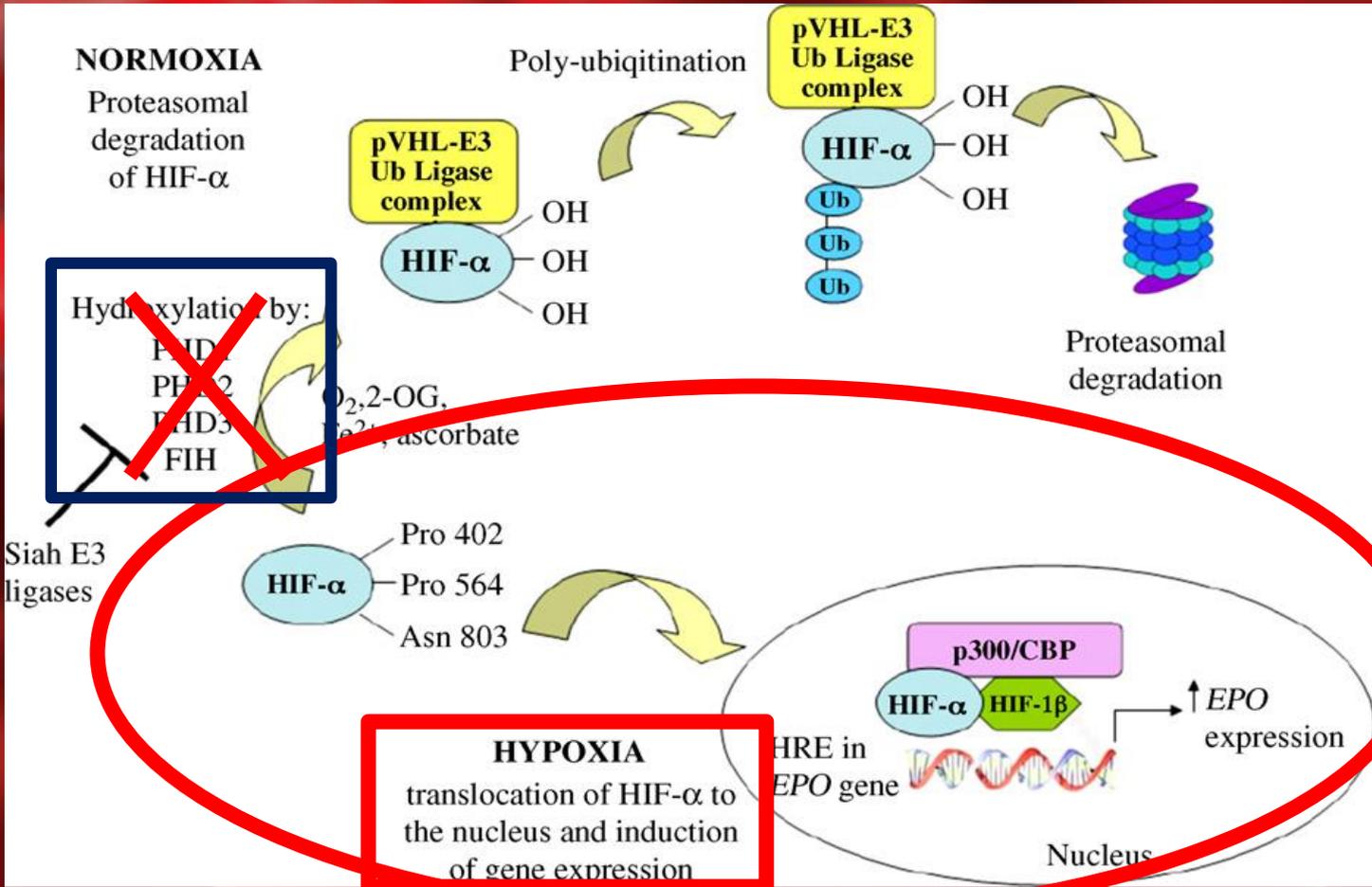
**NORMOXIA**  
Proteasomal degradation of HIF- $\alpha$

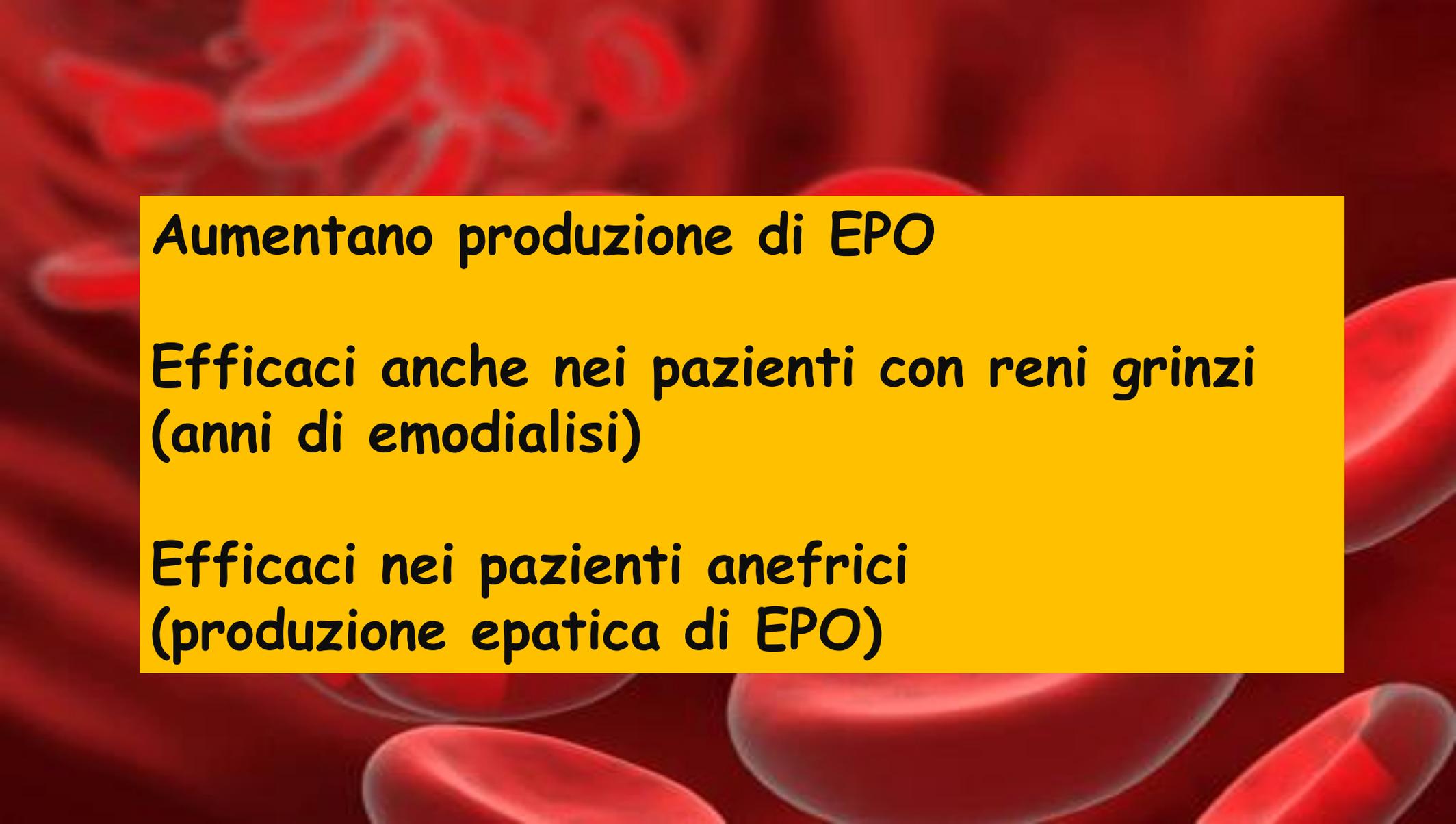
Hydroxylation by:  
PHD1  
PHD2  
PHD3  
FIH

$O_2$ ,  $2-O_2$ ,  
 $Fe^{2+}$ , ascorbate



Siah E3  
ligases



The background of the slide features a close-up, artistic rendering of several red blood cells. The cells are depicted as biconcave discs with a reddish-pink hue and a slightly darker center, set against a darker red background. They are scattered across the frame, with some in sharp focus and others blurred, creating a sense of depth and movement.

**Aumentano produzione di EPO**

**Efficaci anche nei pazienti con reni grinzi  
(anni di emodialisi)**

**Efficaci nei pazienti anefrici  
(produzione epatica di EPO)**

# Roxadustat

## **Piccole differenze strutturali**

Differente emivita, dosaggio, posologia

Differente selettività per subunità PHD

Differente potenza

Differente durata d'azione

Differente dosaggio

Differenti interazioni con altri farmaci

## TRIALS di fase 3

<b>CKD terapia conservativa</b>	13 (9 vs darbo; 4 vs placebo)
<b>Emodialisi</b>	15 (tutti vs ESA)
<b>Dialisi Peritoneale</b>	Non trial specifici → presenti da 4.4% a 19.2% in 9 trial su paz in dialisi
<b>Trapianto Renale</b>	No inclusi nei trials

**Trials sia verso placebo (superiorità) che verso ESA (non inferiorità)**  
**Maggiore effetto nei <60aa**  
**Minor effetto nei diabetici**  
**Maggiore effetto nei pazienti in dialisi**

# Effetti ancillari (effetti di classe?)

**COLESTEROLO:** riduzione di col tot e col LDL (degradazione di HMG CoA reduttasi, enzima target delle statine); più evidente con roxadustat. Riduzione da 9.4 a 27.1mg/dl di LDL in ND-CKD

**FERRO:** riduzione livelli di Hepsidina → migliora assorbimento e utilizzo del ferro; aumenta Total Iron Binding Capacity; si riduce ferritina (nei trials minor utilizzo di ferro e.v., spt con Roxadustat)

**Efficacia in popolazione IPORESPONSIVA a ESA:** effetto indipendente dallo stato infiammatorio, senza necessità di incrementare le dosi. Dimostrato solo per Roxadustat.

**Non evidenziate modificazioni sulla progressione del declino eGFR**

# EVENTI AVVERSI

Nausea, diarrea, stipsi

Iperensione arteriosa

TVP e trombosi accesso vascolare

Tromboembolia

Infarto cerebrale e miocardico

Crisi convulsive

Progressione K?

Crescita cisti in nefropatia policistica?

Sepsi (roxadustat) vs placebo; non vs ESA

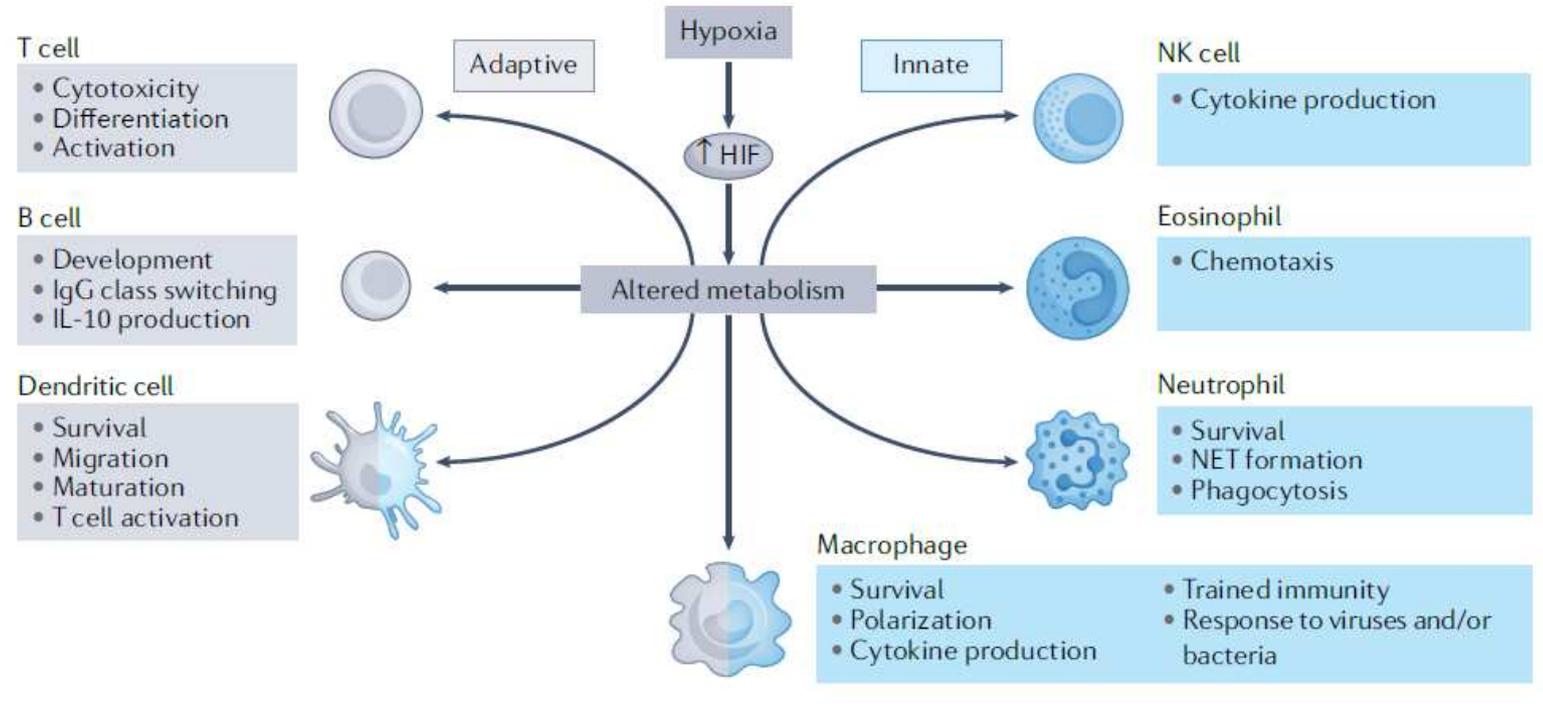
Erosioni gastriche (daprodustat)

	<b>FDA</b>	<b>EMA</b>	
<b>Roxadustat EVRENZO® Astellas</b>	<b>Non approvato</b>	<b>Approvato, 24 agosto 2021 Rimb. AIFA</b>	<b>FDA: richiesti ulteriori dati (in alcuni trial &gt; trombosi FAV, &gt; TVP); da verificare rischio di MACE+ in ND CKD</b>
<b>Daprodustat JESDUVROQ® GSK</b>	<b>Approvato solo per dialisi; No per ND CKD</b>	<b>In fase di approvazione Dal 2020 in Giappone</b>	<b>da verificare rischio trombotico e di MACE in ND CKD</b>
<b>Vadadustat</b>	<b>Non Approvato</b>	<b>Approvato, 23 febbraio 2023</b>	<b>Tossicità epatica, rischio trombotico</b>
<b>Molidustat</b>	<b>Approvato maggio 2023 per uso veterinario (gatti)</b>	<b>Perse le tracce dal 2019</b>	
<b>Enarodustat</b>	<b>Non approvato</b>	<b>Non approvato</b>	<b>Approvato in Giappone</b>
<b>Desidustat</b>	<b>Non approvato</b>	<b>Non approvato</b>	<b>Approvato in INDIA</b>

# The effect of HIF on metabolism and immunity

NATURE REVIEWS | NEPHROLOGY

VOLUME 18 | SEPTEMBER 2022 | 573



# Roxadustat Improves Erythropoietin Antibody-Mediated Pure Red Cell Aplasia in a Patient with Hemodialysis

Sijia Li<sup>a</sup> Xueqin Chen<sup>a,b</sup> Penghua Hu<sup>a</sup> Suijing  
Zhuo Li<sup>a</sup> Xiuchuan Wu<sup>d</sup> Feng Wen<sup>a</sup> Xia Fu<sup>a</sup>  
Bohou Li<sup>a</sup> Lei Fu<sup>a</sup> Renwei Huang<sup>a</sup> Chaoshen  
Shuangxin Liu<sup>a</sup>

Annals of Hematology

<https://doi.org/10.1007/s00277-020-04269-y>

## LETTER TO THE EDITOR

### Remarkable response to roxadustat in a case of anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia

Ke Wan<sup>1</sup> · Yafei Yin<sup>2</sup> · Zimian Luo<sup>2</sup> · Jianzhao Cheng<sup>1</sup>

Received: 9 June 2020 / Accepted: 9 September 2020

© The Author(s) 2020



Received: 27 January 2020 | Revised: 5 August 2020 | Accepted: 5 August 2020

DOI: 10.1111/ijlh.13325

## LETTER TO THE EDITOR

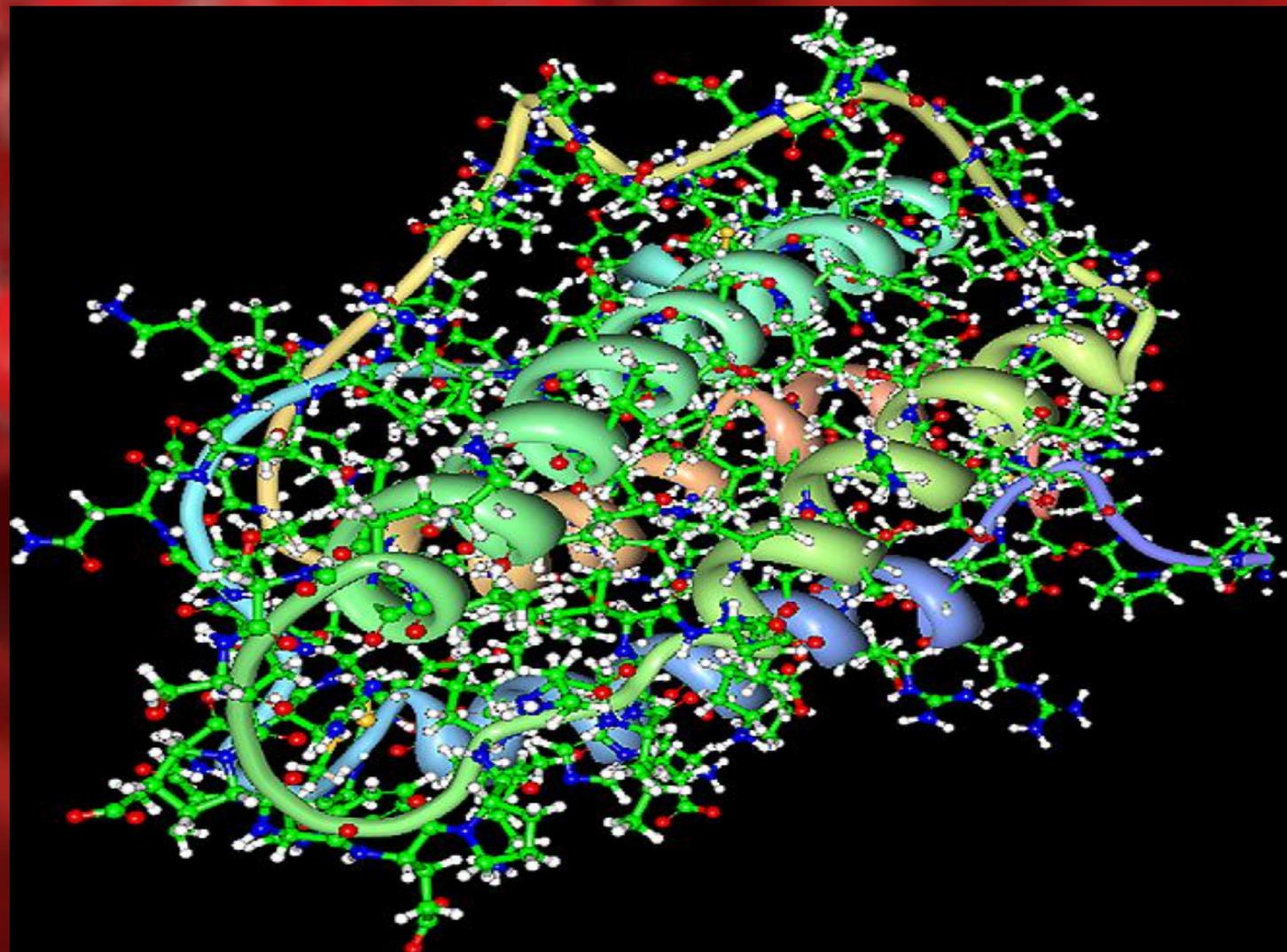
### Resolution of epoetin-induced pure red cell aplasia, successful re-challenge with roxadustat

Prezzo:

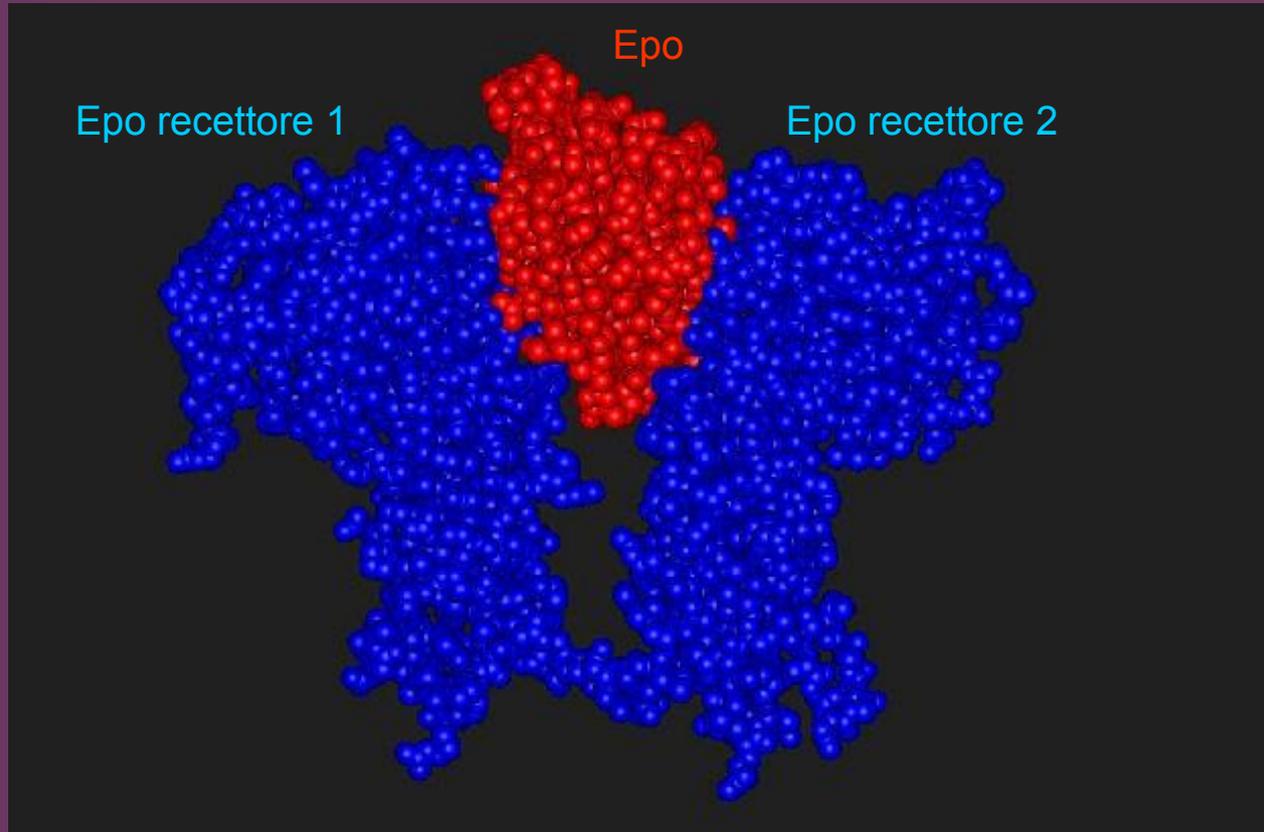
- 12 compresse rivestite con film 20 mg
  - Prezzo al pubblico: € 128,88
  - Prezzo ex-factory: € 78,09
- 12 compresse rivestite con film 50 mg
  - Prezzo al pubblico: € 322,22
  - Prezzo ex-factory: € 195,24
- 12 compresse rivestite con film 70 mg
  - Prezzo al pubblico: € 451,10
  - Prezzo ex-factory: € 273,33
- 12 compresse rivestite con film 100 mg
  - Prezzo al pubblico: € 644,43
  - Prezzo ex-factory: € 390,47
- 12 compresse rivestite con film 150 mg
  - Prezzo al pubblico: € 966,66
  - Prezzo ex-factory: € 585,71

# ERITROPOIETINA

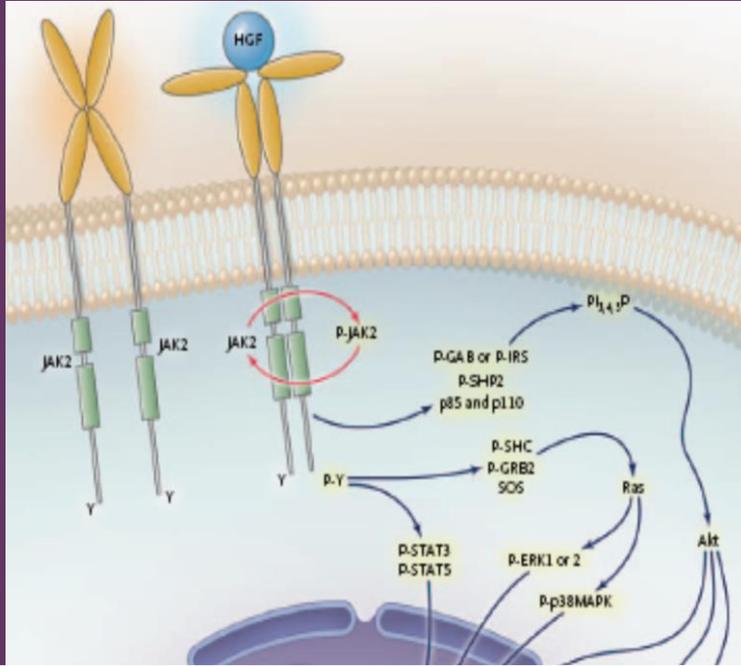
- **Ormone glicoproteico**
- **Concentrazioni sieriche secondo ritmo circadiano**
- **Produzione regolata da stimoli ipossici**
- **Interazione con recettori specifici**



# Cristallografia della rHuEpo non glicosilata legata al recettore



# Meccanismo di Azione Recettoriale



Il recettore lega il GF

Modificazione conformazionale nel recettore, che avvicina le due Janus chinasi citoplasmatiche (JAK)

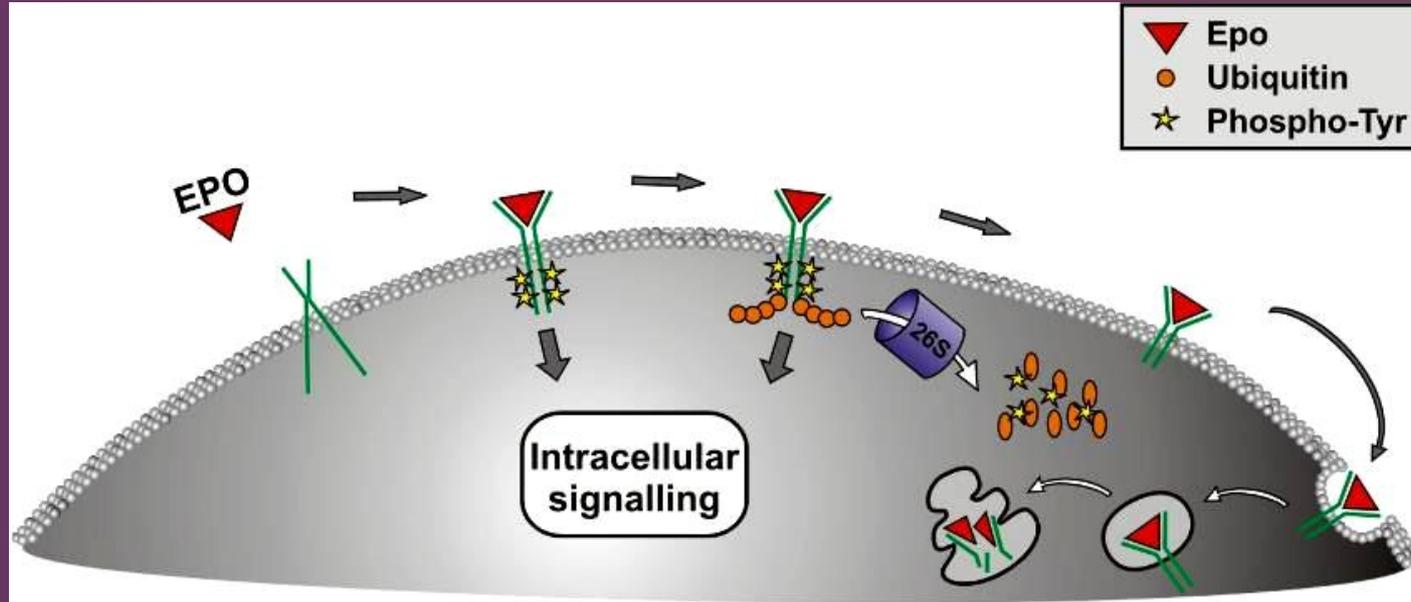
Attivazione delle chinasi mediante fosforilazione

EVENTI CHE PROMUOVONO

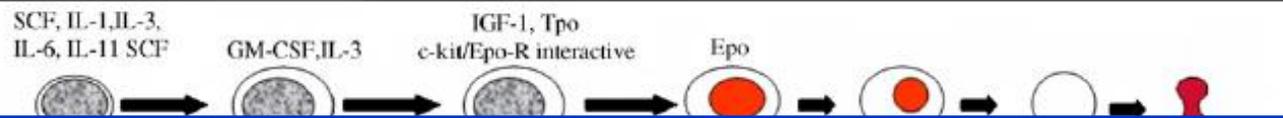
Il meccanismo d'azione principale dell'EPO è il blocco dell'apoptosi → le cells che legano EPO a sufficienza non vanno in apoptosi e proseguono la

differenziazione

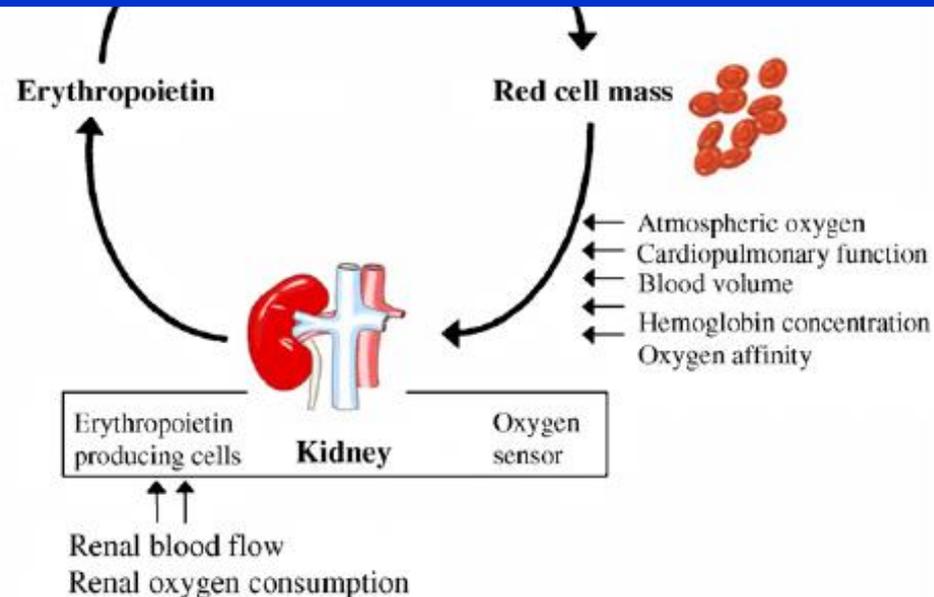
# Il Complesso EPO/EPO-R viene internalizzato e degradato per via proteolitica



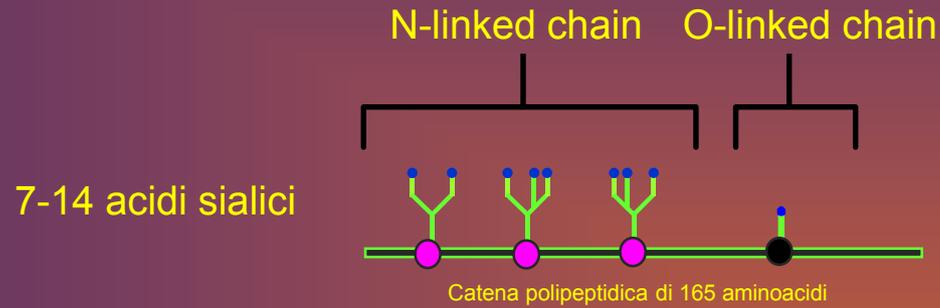
# Il Meccanismo a Feedback di Regolazione dell'Epo



Col progredire della maturazione della cellula si riducono i recettori per EPO; le ultime cells con recettore sono i reticolociti



# ERITROPOIETINA UMANA



● Acido Sialico

Serina (126) ● O-glycosylation site  
Asparagina (24,38,83) ● N-glycosylation sites

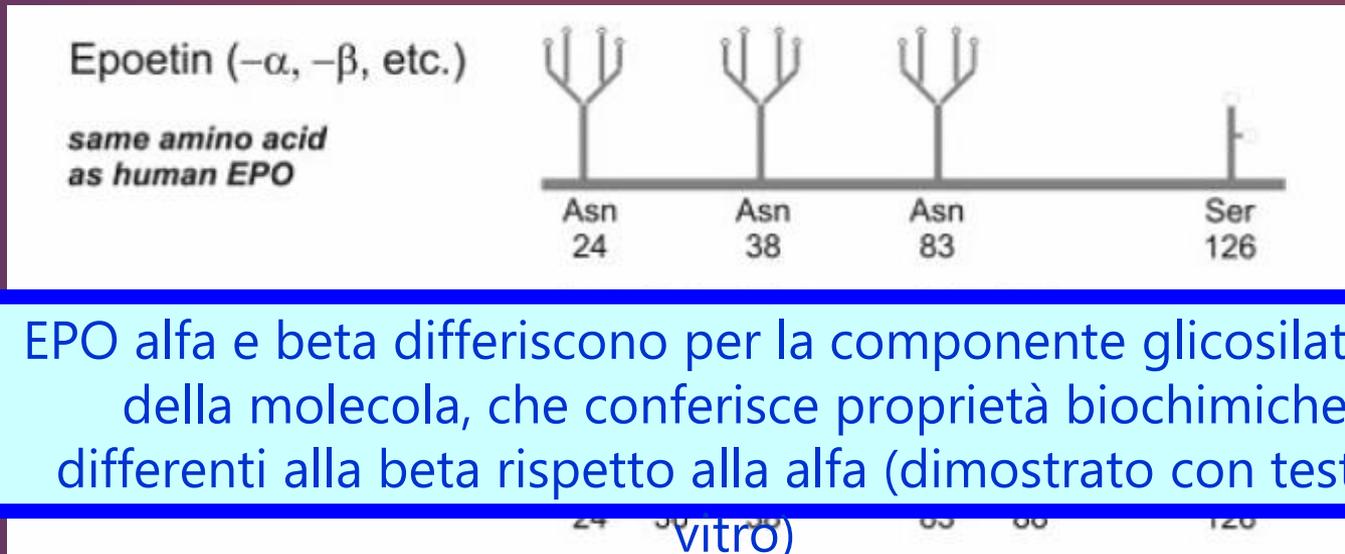
---

# ESA di 1° Generazione

---

Nel 1985 clonazione del gene dell'eritropoietina e sviluppo di una linea cellulare transfettata (cellule di criceto) capace di produrre eritropoietina ricombinante umana (rHuEPO)

# EPO alfa e beta



EPO alfa e beta differiscono per la componente glicosilata della molecola, che conferisce proprietà biochimiche differenti alla beta rispetto alla alfa (dimostrato con test in

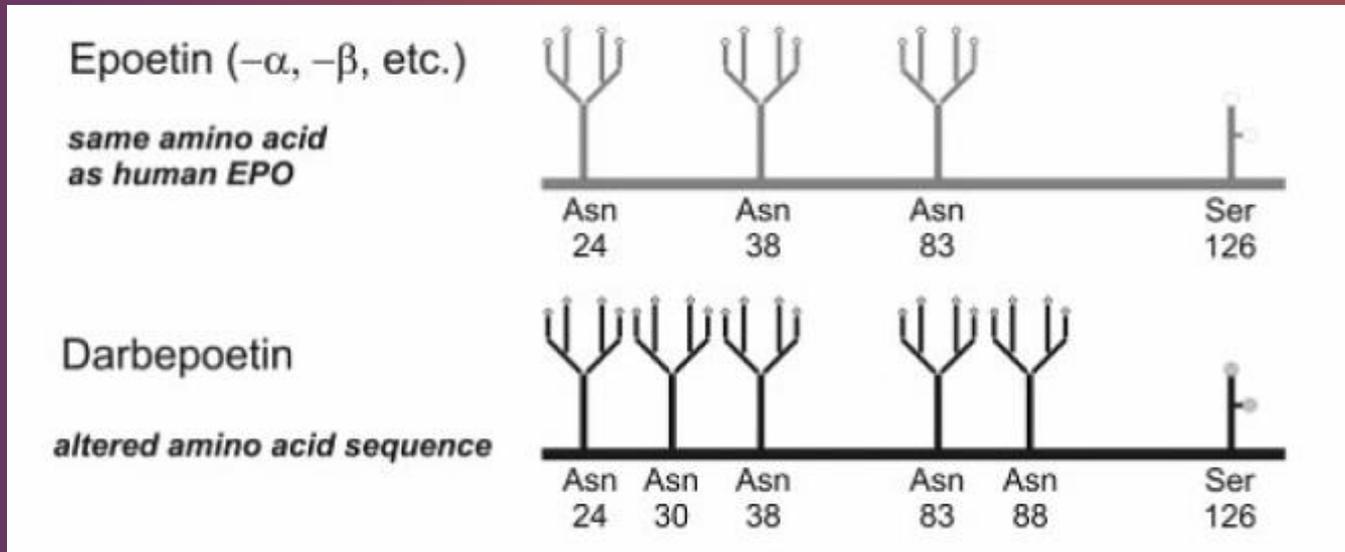
---

## **ESA di 2° Generazione**

**Obiettivo: Evitare le frequenti somministrazioni**

---

Nell'ulteriore sviluppo biotecnologico degli ESA si è cercato di ridurre l'affinità della molecola con il suo recettore al fine di diminuirne la clearance e aumentarne la persistenza in circolo



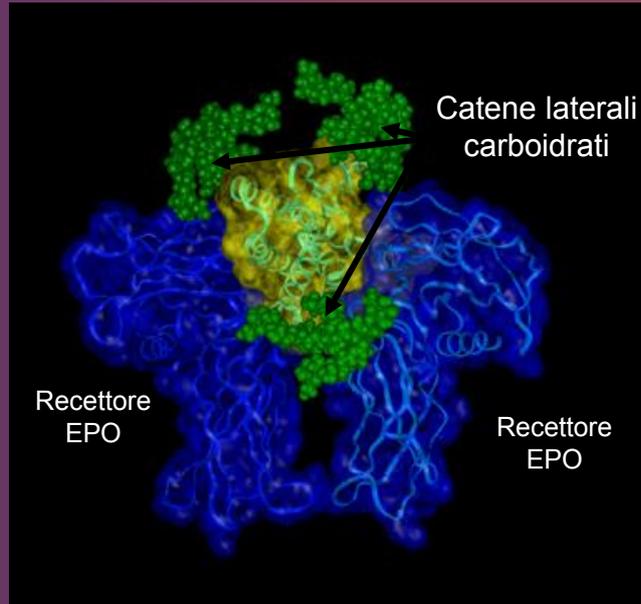
**Epoetina tetra (EPORATIO):** (eritropoietina umana ricombinante) è prodotta in Cellule Ovariche di Criceto Cinese con tecnologia del DNA ricombinante

**Epoetina zeta (RETACRIT):** biosimilare dell'EPO alfa = (eritropoietina umana ricombinante) è prodotta in Cellule Ovariche di Criceto Cinese con tecnologia del DNA ricombinante.

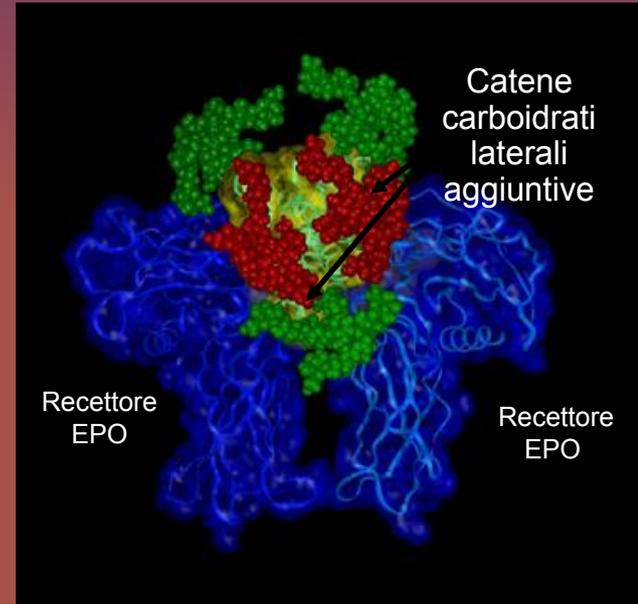
**Epoietina delta:** è una eritropoietina ricombinante ottenuta da una linea di cellule umane → stessa glicosilazione dell'eritropoietina umana

# La glicosilazione dell'EPO riduce l'affinità di legame con l'Epo-R

*rHuEPO* (3 N-glicani)



*Darbepoetin alfa* (5 N-glicani)



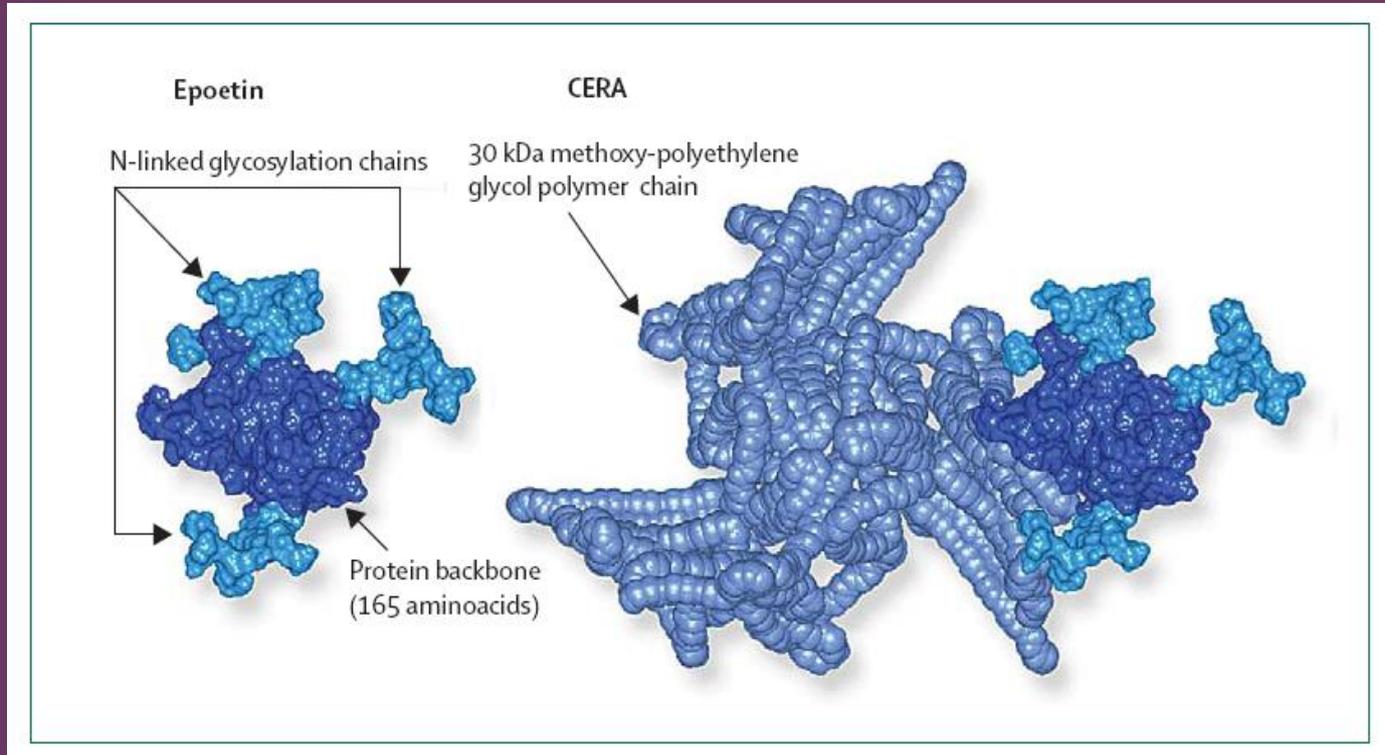
---

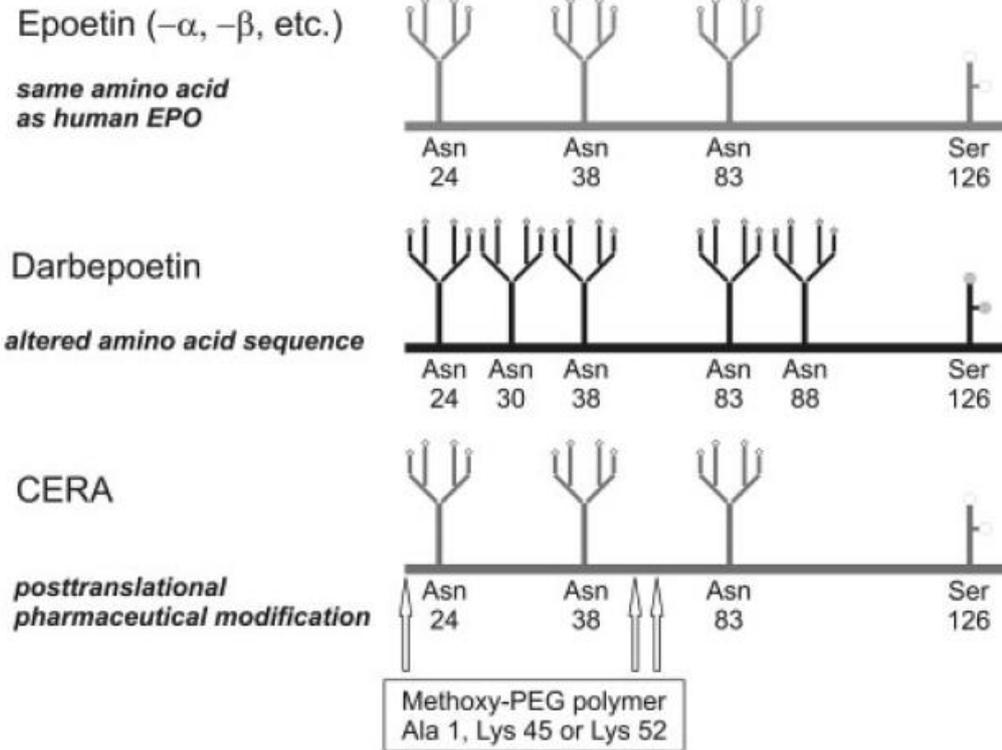
# ESA di 3° Generazione

Obiettivo: Attivazione Continua del Recettore dell'Eritropoietina

---

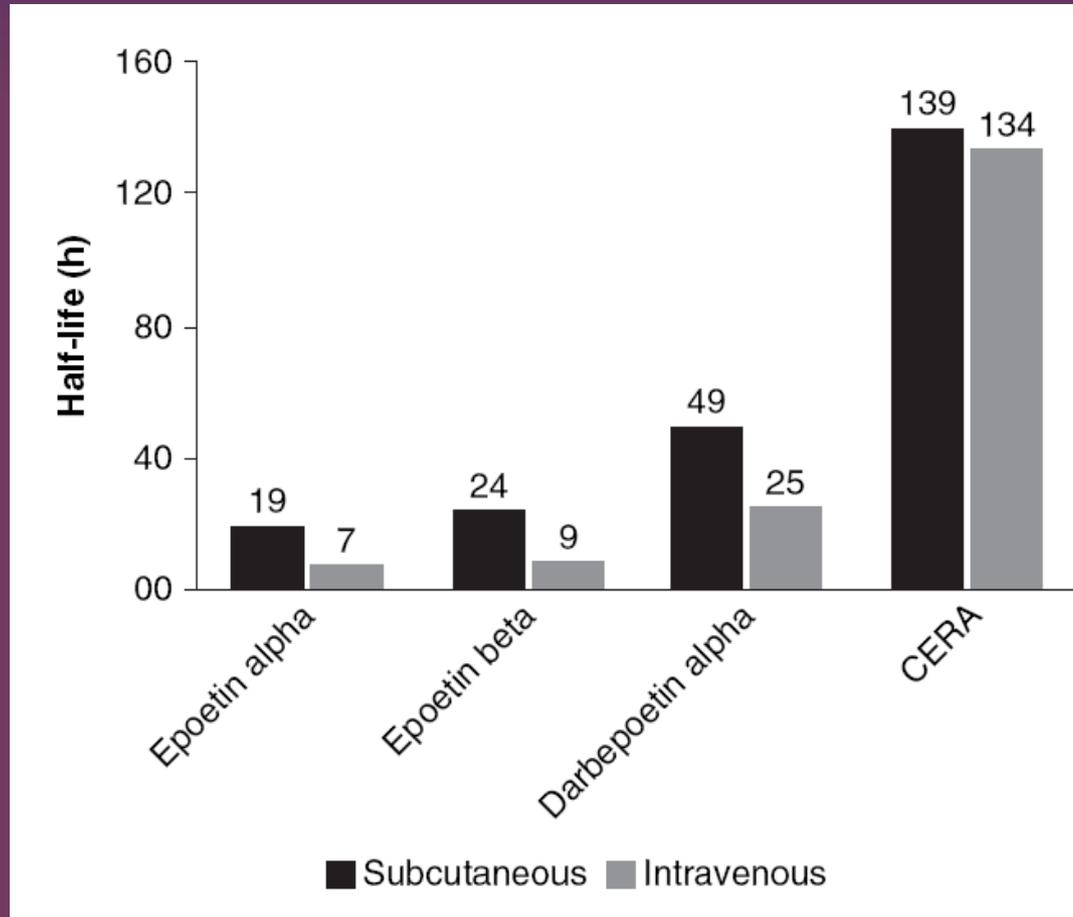
# Confronto tra epoetin-beta e C.E.R.A.





**Fig. 2.** Scheme of epoetin (EPO), darbepoetin and CERA (pegylated epoetin- $\beta$ ) and their glycosylation, respectively pegylation sites. While the amino acid sequence of all epoetins ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$ ,  $\delta$ , etc.) is the same, they differ in the structure of their glycans and, thus, isoforms. Darbepoetin- $\alpha$  differs in five amino acids from epoetin and has two additional N-glycans.

# Emivite degli ESA a confronto



# C.E.R.A. Proprietà Farmacologiche

- **Diversa interazione con i recettori dell'eritropoietina rispetto all'epoetina beta**
  - minore affinità di legame con i recettori dell'eritropoietina
  - associazione più lenta a livello recettoriale
  - dissociazione leggermente più rapida a livello recettoriale
  - Attivazione continua del recettore dell'eritropoietina
- **Simile profilo farmacocinetico dopo somministrazione EV e SC**
- **Le proprietà farmacologiche consentono intervalli di somministrazione prolungati e, grazie all'attivazione continua del recettore dell'eritropoietina di mimare l'azione fisiologica dell'ormone nativo**

# FARMACI BIOTECH

Grosse molecole di natura proteica, complesse, prodotte "biologicamente" (non da procedimenti di sintesi chimica), ma da linee cellulari attraverso delicate e costose tecniche di ingegneria genetica (per eritropoietine cellule ovariche di criceto, immortali).

1982 --> immissione in commercio del primo prodotto biotecnologico (l'insulina umana ricombinante)

Nel 2014 presenti più di 200 i biofarmaci commercializzati.  
In corso sperimentazione su oltre 300 biotech

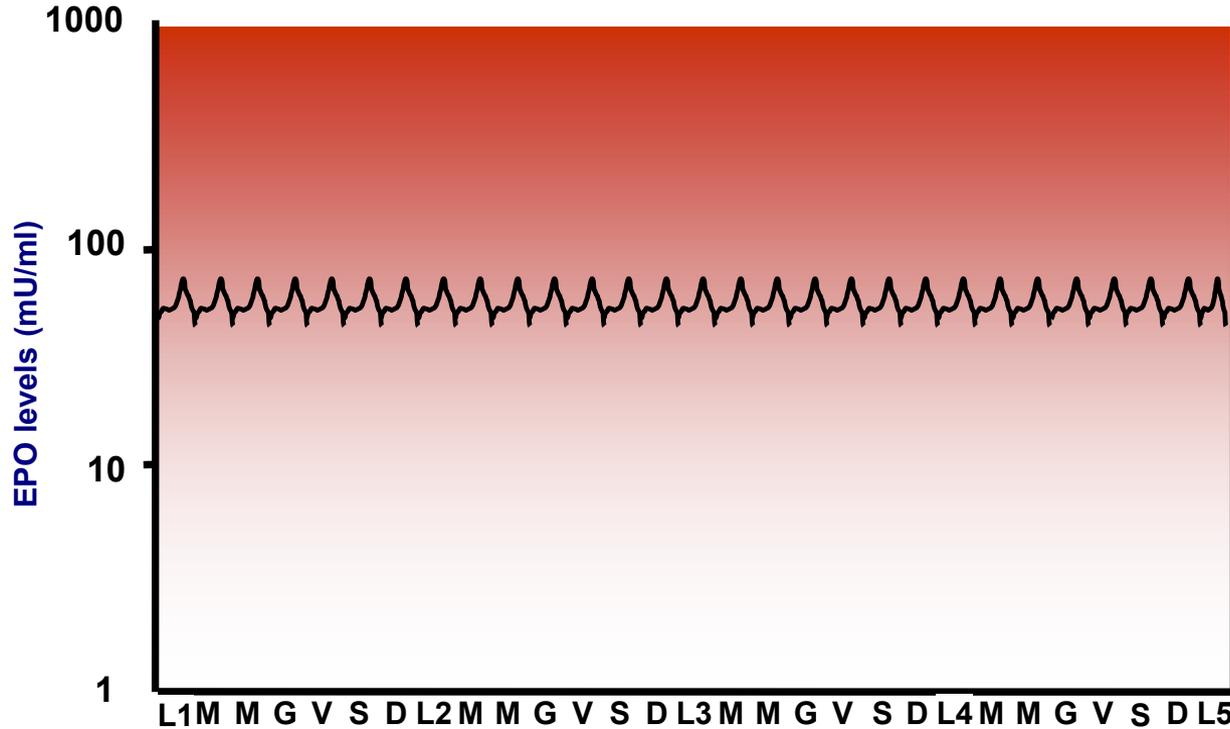
# BIOSIMILARI

Dopo 10-15 anni dall'immissione in commercio di un prodotto biotech, il brevetto decade → l'Azienda produttrice perde l'esclusività. Altre aziende possono produrre il biofarmaco.

L'originale viene detto "ORIGINATOR", la sua copia viene detta "BIOSIMILARE" perché questi prodotti NON possono essere UGUALI al biofarmaco originale per l'intrinseca unicità di ogni processo biologico.

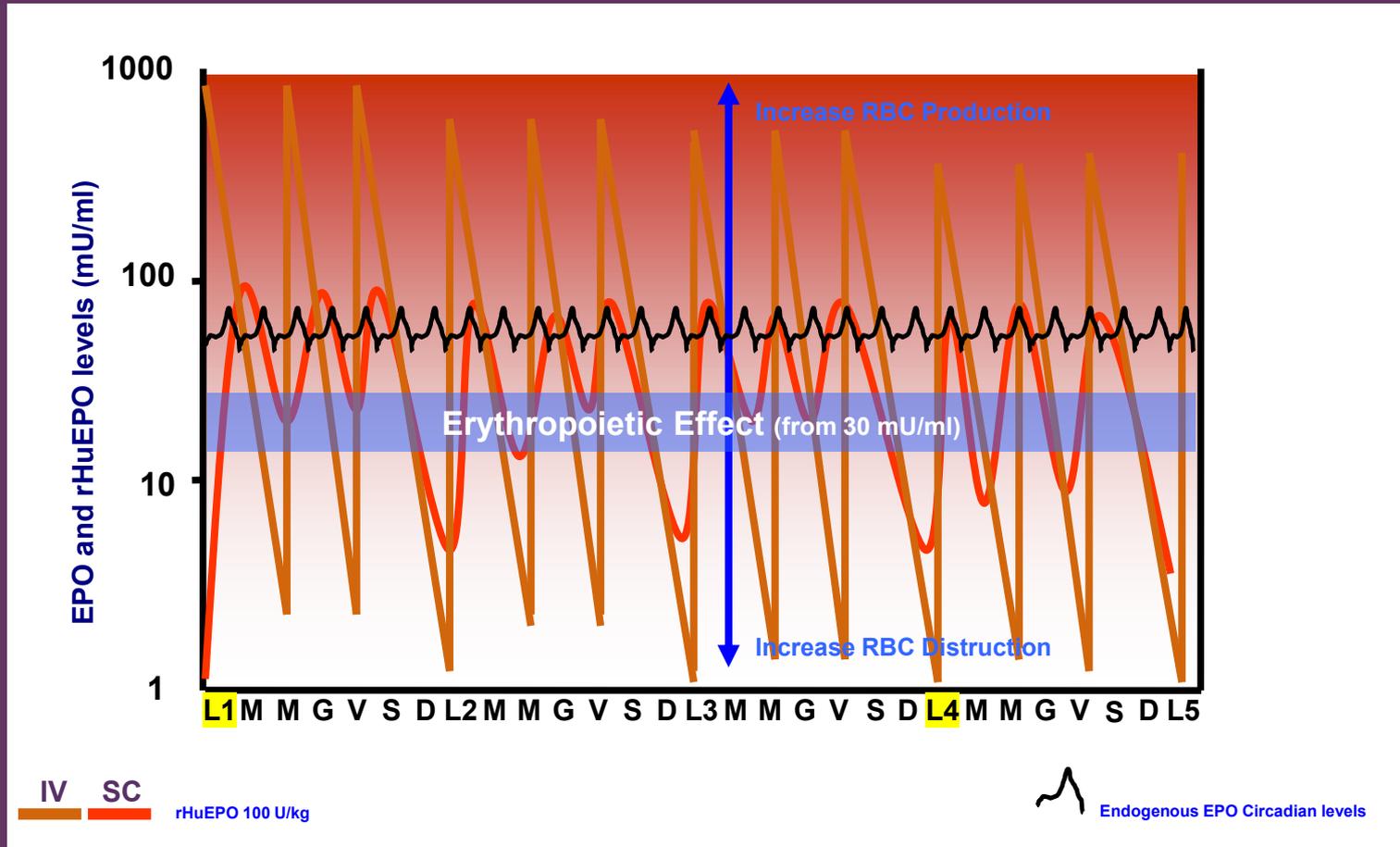
E' impossibile riprodurre in 2 stabilimenti biotecnologici diversi lo stesso identico procedimento, poiché le linee cellulari che vengono utilizzate come sorgente di una determinata molecola crescono, generando ceppi diversi nei diversi laboratori dando al prodotto finale una sorta di "imprinting" biochimico specifico

# Livelli Sierici di Eritropoietina

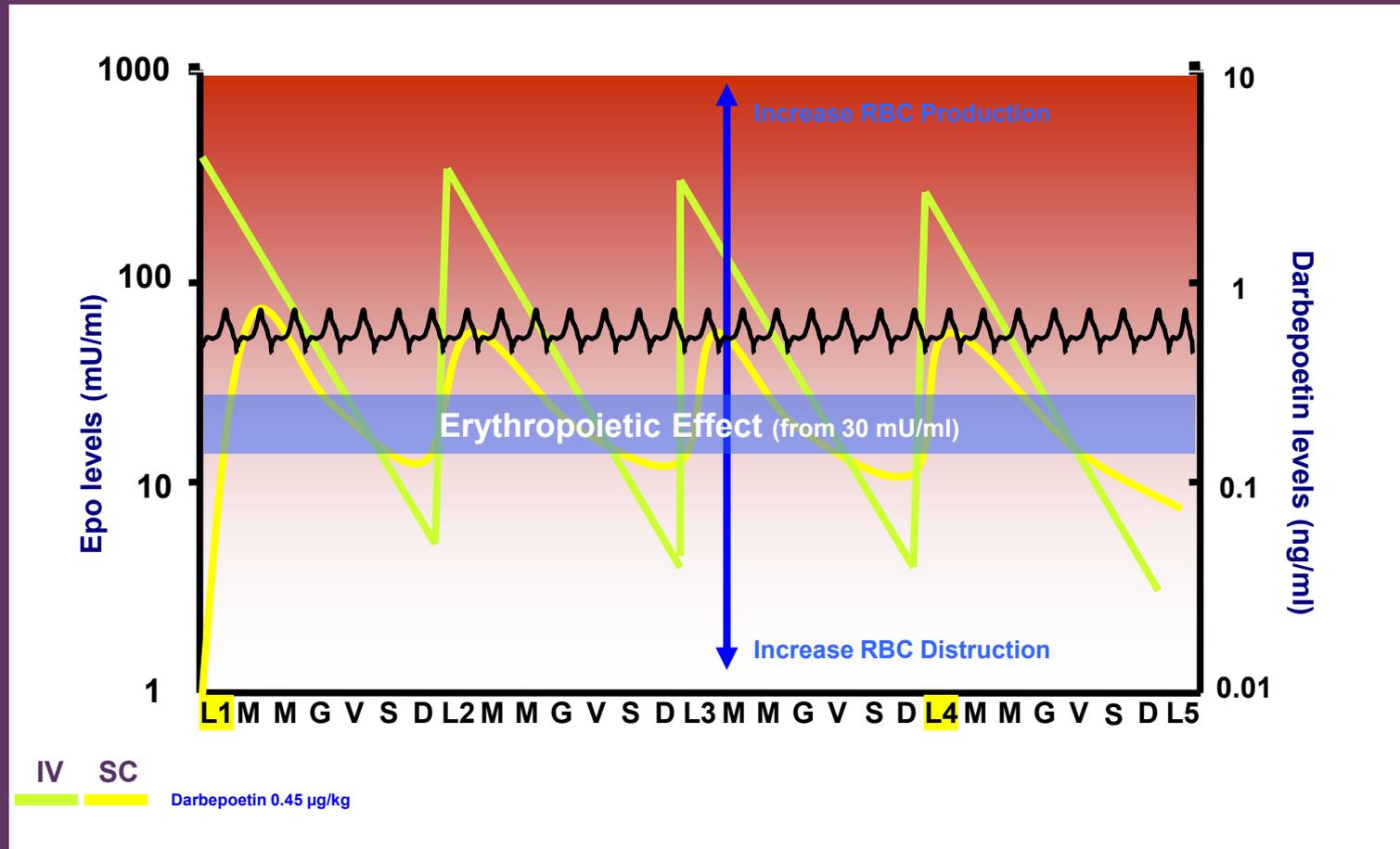


 Endogenous EPO Circadian levels

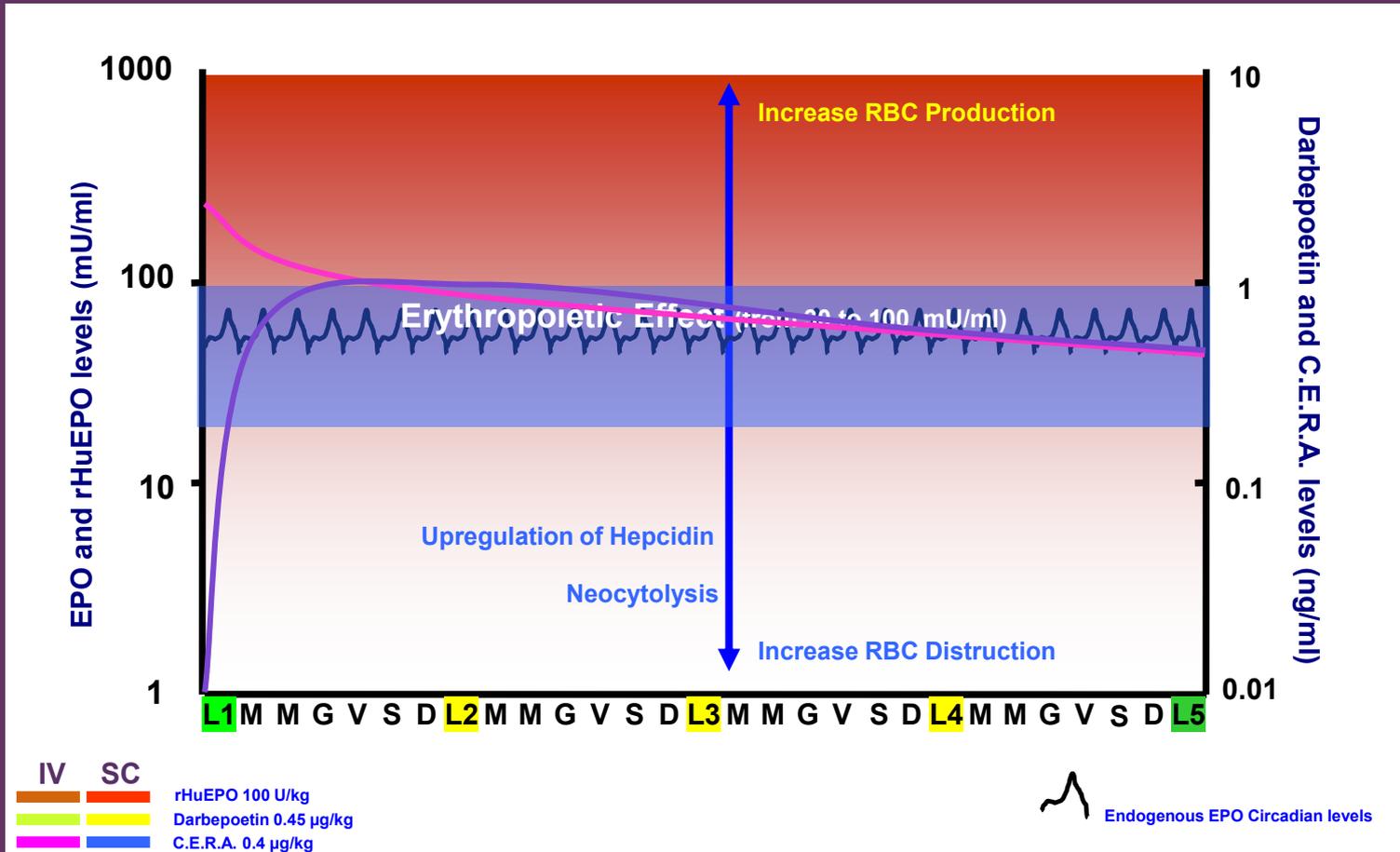
# SIMULAZIONE DI CINETICA



# SIMULAZIONE DI CINETICA



# SIMULAZIONE DI CINETICA



Based on Besarab et al. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1405-1416  
 Macdougall et al. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2392-2395  
 Pasqualetti et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2000 Sep-Dec;4(5-6):111-

# Eritropoietine a Breve Emivita

Nome Commerciale	Principio Attivo	Posologia fase di attacco (terapia conservativa)	Posologia mantenimento (terapia conservativa)	Via di sommin.
EPREX	Epoetina alfa	50UI/kg 3 volte settimana	se sottocute: 1 volta/settimana o ogni 15 gg	S.C. o E.V.
NEORECORMON	Epoetina beta	20 UI/kg 3 volte settimana se sottocute 40 UI/kg 3 volte settimana se endovenosa	se sottocute: 1 volta/settimana o ogni 15 gg	S.C. o E.V.
BINOCRIT	Biosimilare dell'Epoetina alfa	50 UI/kg 3 volte settimana solo e.v. → S.C. dal 31-3-2016	3 volte/settimana solo e.v. → S.C. dal 31-3-2016	S.C. o E.V.
RETACRIT	Epoetina zeta (biosimilare dell'epoetina alfa)	50UI/kg 3 volte/settimana	3 volte/settimana	S.C. o E.V.
EPORATIO	Epoetina teta	20 UI/kg 3 volte settimana se sottocute 40 UI/kg 3 volte settimana se endovenosa	Se sottocute: 1 volta/settimana Se endovena: 2 volte/settimana	S.C. o E.V.

# ERITROPOIETINE A LUNGA EMIVITA

Nome Commerciale	Principio Attivo	Posologia fase di attacco (terapia conservativa)	Posologia mantenimento (terapia conservativa)	Via di sommin.
<b>ARANESP</b>	Darbopoetina	0.45 mcg/kg 1 volta alla settimana  0.75 mcg/kg 1 volta/15 gg	1 volta/settimana  1 volta/15 gg  1 volta/mese	S.C. o E.V.
<b>MIRCERA</b>	Meteossipolietilen glicole epoetina beta	Paz naive: 0.6 mcg/kg ogni 2 settimane	1 volta/mese	S.C. o E.V.

*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int.; Suppl. August 2012;2:279-335.*



## TERAPIA MARZIALE

Per tutti i pazienti affetti da CKD con anemia, non ancora in terapia marziale, sia già ESA trattati o meno, suggeriamo un tentativo di terapia marziale e.v. o alternativamente per i pazienti non in dialisi un periodo di prova di 1-3 mesi con ferro per os se:

TSAT  $\leq$  30% e ferritinemia  $\leq$  500ng/ml

Dopo aver escluso un'infezione attiva

Valutare l'assetto marziale (TSAT e ferritinemia) almeno ogni 3 mesi durante la terapia con ESA

livelli raccomandati di saturazione  
transferrinica >20% ma < 50%

di ferritina: tra 200-500 in dialisi; tra  
100-500 in predialisi

se ferritina > 500 non somministrare ferro  
anche se sat transferrinica < 20%

#### ESAs: monitoring iron status during treatment

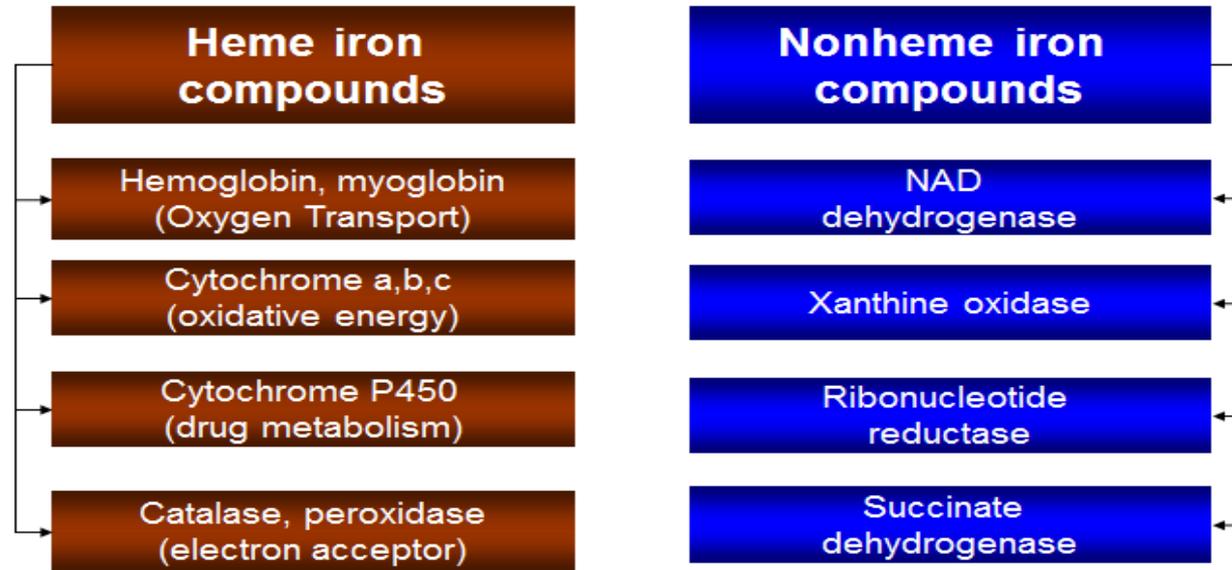
1.3.19 Offer iron therapy to people<sup>[11]</sup> receiving ESA maintenance therapy to keep their<sup>[10]</sup>:

- percentage of hypochromic red blood cells less than 6% (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre)
- reticulocyte Hb count or equivalent tests above 29 pg (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre)
- transferrin saturation level above 20% and serum ferritin level above 100 micrograms/litre (unless serum ferritin is greater than 800 micrograms/litre).



# Il Ferro

Il ferro è cruciale per molte funzioni biologiche, come la respirazione, produzione di energia, sintesi e riparazione del DNA, proliferazione cellulare

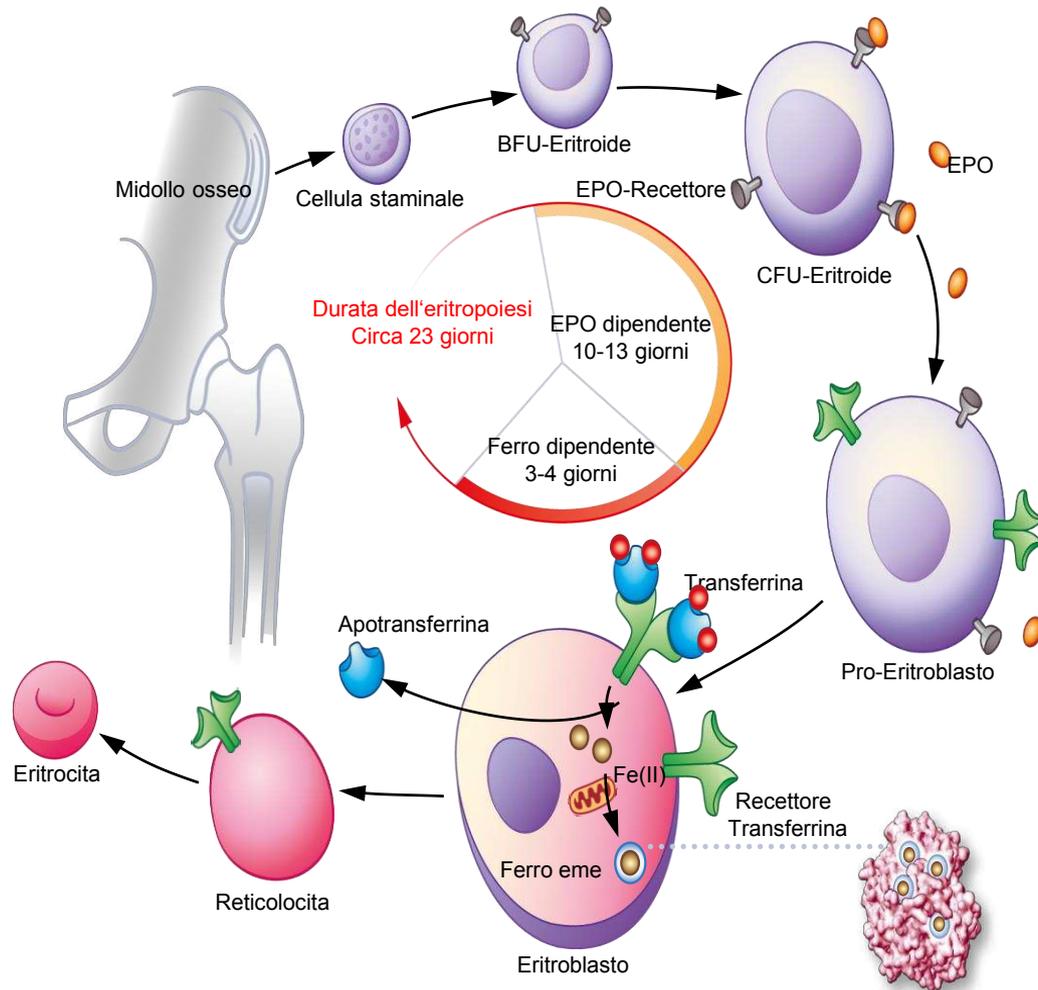


## Classe di enzimi che contengono ferro

Metabolic pathway	Enzymes	Function of enzyme	Type of iron
<b>Oxygen transport</b>	Haemoglobin	Oxygen transport protein in red blood cells. Tetrameric structure with four haem units	Haem
	Myoglobin	Oxygen transport and storage protein in muscle tissue. Monomeric structure	Haem
<b>Iron metabolism</b>	Ferritin	Iron storage protein	Polynuclear non-haem
	Ferrochelatase	Catalysis of the insertion of ferrous iron into protoporphyrin IX to form protohaem IX (haem)	Fe-S cluster
<b>Citric acid cycle</b>	Aconitase	Dehydratase in citric acid cycle, the apoforn acts as iron regulatory protein (IRP)	Fe-S cluster
	Succinate dehydrogenase (Complex II)	Oxidation of succinate to fumarate, also in the respiratory chain	Haem & Fe-S cluster
<b>Respiratory chain</b>	Cytochrome c oxidase (Complex IV)	Catalysis of the reduction of oxygen to water, terminal enzyme of respiratory chain	Haem
	NADH-dehydrogenase (Complex I)	Electron transfer	Fe-S cluster
	Cytochrome-c-reductase (Complex III)	Electron transfer	Haem & Fe-S cluster
<b>Immune system</b>	NO synthase	Synthesis of NO from arginine; important for neuronal signaling, vasodilation, immune defence	Haem
	Myeloperoxidase	Hypochlorous acid production, e.g. in phagosome membranes of neutrophils and monocytes, exhibits antimicrobial action <sup>21</sup>	Haem
	Eosinophil peroxidase	Hypobromous acid production, acts against multicellular parasites and certain bacteria (e.g. tuberculosis)	Haem
	Lactoperoxidase	Antimicrobial enzyme secreted from mammary, salivary and other mucosal glands. Produces hypobromite, hypoiodite, hypothiocyanate	Haem

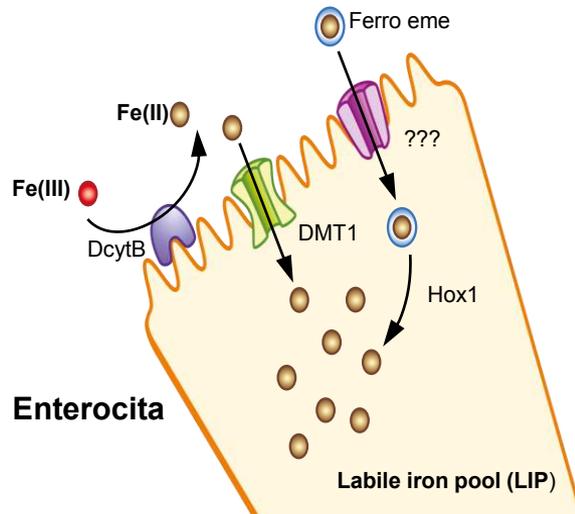
Metabolic pathway	Enzymes	Function of enzyme	Type of iron
<b>Neuronal metabolism and signalling</b>	NO synthase	Synthesis of NO from arginine; important for neuronal signalling, vasodilation, immune defence <sup>22</sup>	Haem
	$\alpha$ -keto acid-dependent enzymes	Different hydroxylases and dioxygenases, e.g. hydroxylases involved in synthesis of neurotransmitters and hormones (dopamine, noradrenaline, adrenaline, serotonin)	Mononuclear non-haem
<b>Taurine biosynthesis</b>	Cysteine dioxygenase	Oxidation of cysteine, important in taurine synthesis, deficiency has been associated with a number of diseases <sup>23</sup>	Non-haem
<b>Antioxidative activity</b>	Peroxidases	Oxidation of a variety of organic substrates	Haem
<b>Detoxification</b>	Cytochrome P450 family	Catalysis of a multitude of different reactions, e.g. the hydroxylation of physiological and foreign compounds, such as drugs (in the liver)	Haem
	Ferredoxins	Electron transfer	Fe-S cluster
	Catalase	catalyzes the decomposition of hydrogen peroxide to water and oxygen	Haem
<b>DNA synthesis</b>	Ribonucleotide reductases	Catalysis of the reduction of all four main ribonucleotides to their corresponding deoxyribonucleotides, first step of DNA synthesis	Dinuclear non-haem
	DNA helicase/primase/polymerase	Enzymes needed for DNA replication and repair	Fe-S cluster
<b>Retina biosynthesis</b>	Carotenoid cleavage dioxygenases	Biosynthesis of retina in mammals	Mononuclear non-haem
<b>Prostaglandin synthesis</b>	Cyclooxygenase (COX)	Catalysis of the reaction of arachidonic acid to prostaglandins, also involved in synthesis of thromboxane and prostacyclin	Haem
	Lipoxygenase isoenzymes	Dioxygenase involved in prostaglandin and leukotriene metabolism	Mononuclear non-haem
<b>Lipoate synthesis</b>	Lipoate synthase	Insertion of sulphur into octanoyl side chain, lipoate is an important precursor of different enzymes	Fe-S cluster

# Produzione di globuli rossi (o eritrociti)



L'eme è necessario per la sintesi dell'emoglobina, trasportatore di ossigeno nei globuli rossi

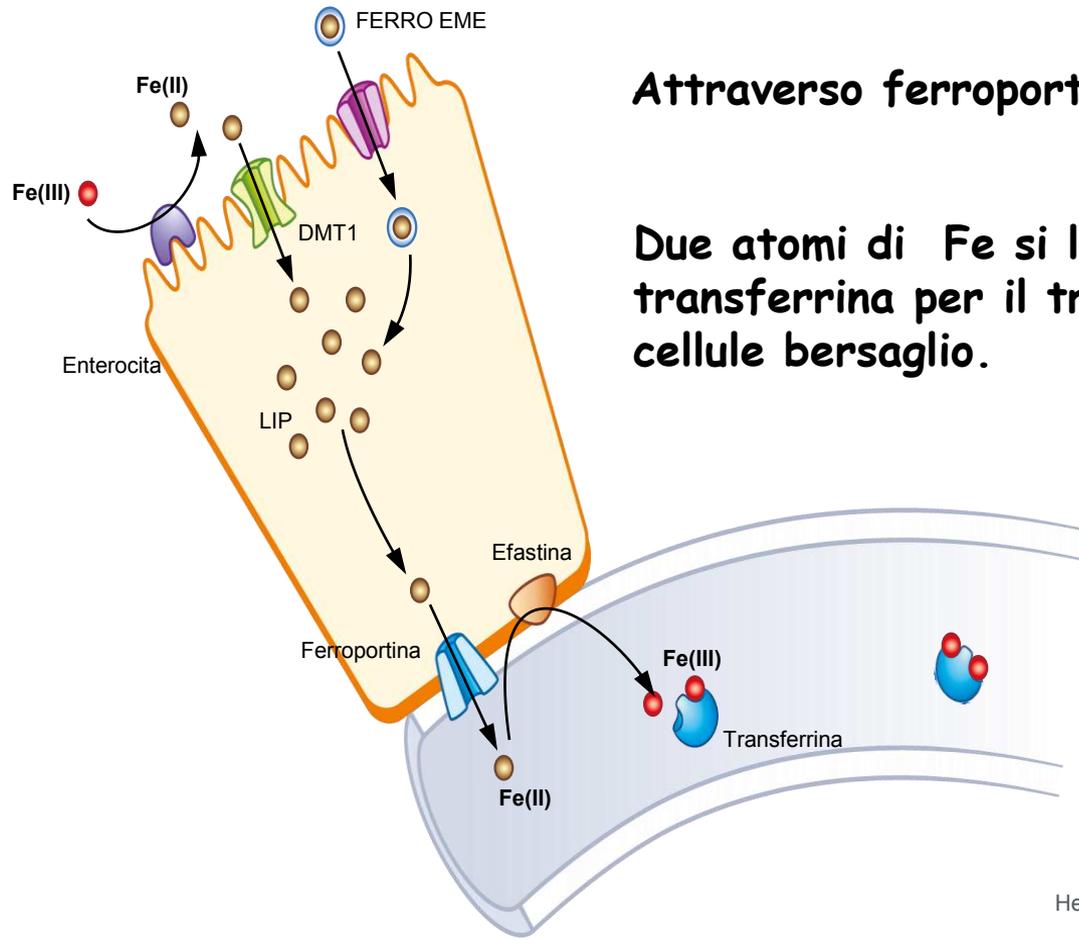
# Assorbimento del ferro nel duodeno e primo tratto del digiuno: enterocita



DcytB – duodenal cytochrome B  
DMT1 - divalent metal transporter 1  
HOX1 – haem oxygenase 1

L'assorbimento di ferro è normalmente di 1-2 mg/giorno.  
L'assorbimento può aumentare nei momenti di maggiore  
necessità (ad es. *Gravidanza; Sideropenia*)

# Passaggio dall'enterocita alla circolazione sistemica



**Attraverso ferroportina Fe**

**Due atomi di Fe si legano alla transferrina per il trasporto verso le cellule bersaglio.**

# Hepcidin: **Hepatic bactericidal protein**

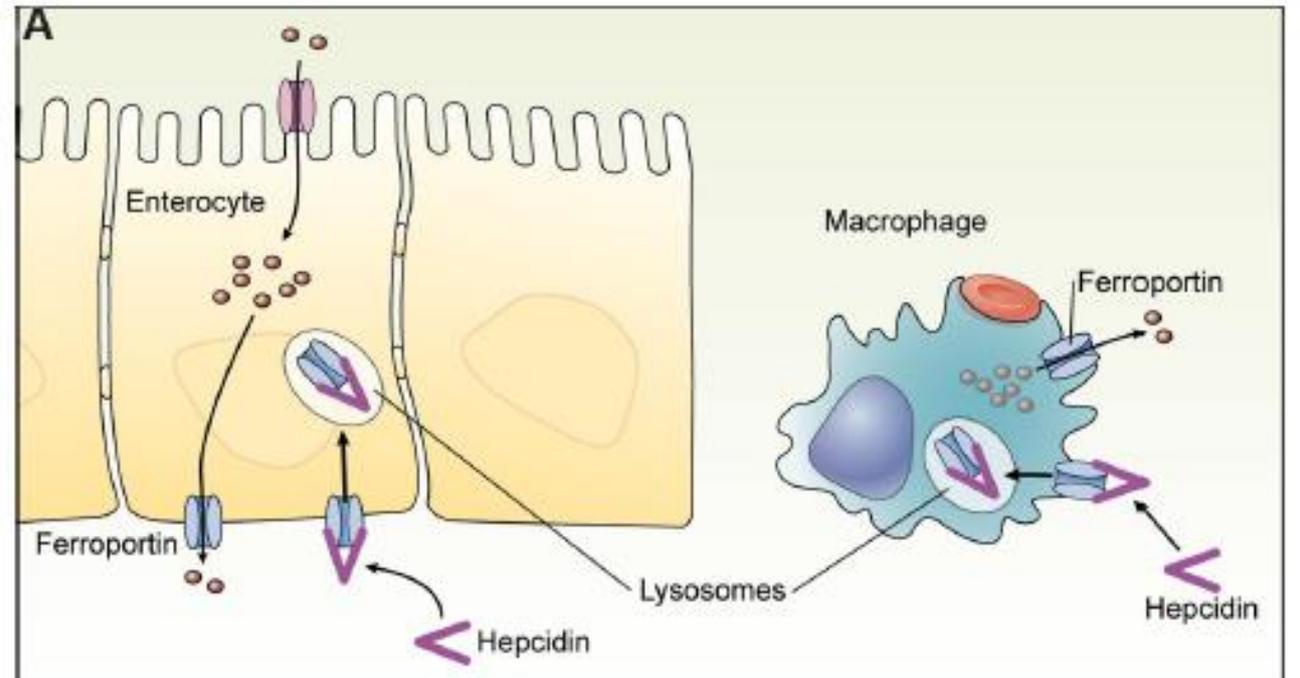
Tomas Ganz, Physiol Rev 93: 1721–1741, 2003

- Proteina di 25 aminoacidi
- Prodotta a livello epatico
- Ottenuta mediante il clivaggio di un grosso precursore, la proepcidina
- Proteina della fase acuta
- Aumenta in corso di infiammazione
- Proprietà anti-batteriche

**AUMENTA IN PRESENZA DI ACCUMULO DI FERRO:** riduce assorbimento intestinale e blocca il rilascio di ferro dai depositi

**RIDOTTA NEGLI STATI CARENZIALI:** permette l'assorbimento intestinale e il rilascio di ferro dai depositi

# Epcidina-ferroportina (accumulo di ferro, stati infiammatori)



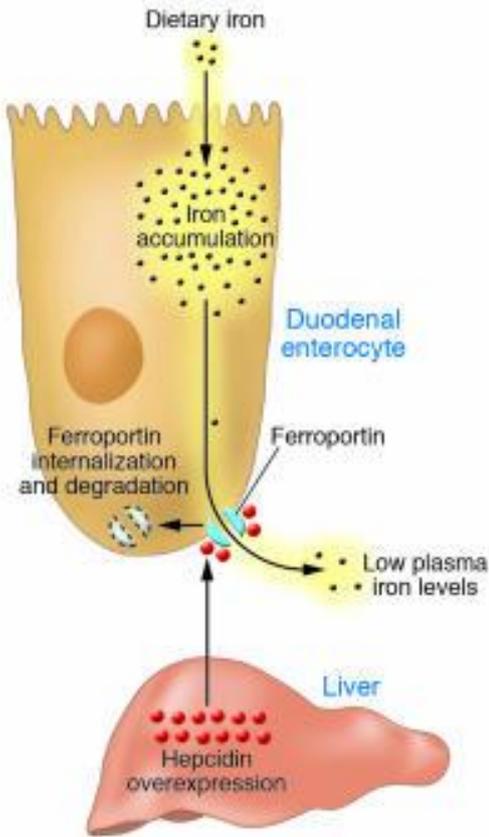
Andrews N.C, Blood, 15 July 2008 ; Vol.112, num. 2

## Hepcidin: **H**epatic bactericidal protein

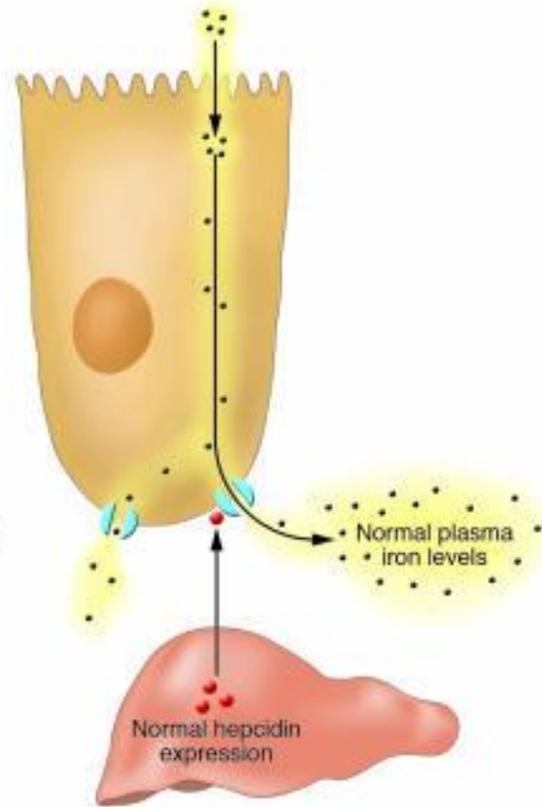
- l'hepcidina lega la ferroportina che viene (Tyr) fosforilata
- la ferroportina-P viene internalizzata e degradata
- viene bloccato l'esportazione di ferro da enterocita, epatocita e macrofagi
- l'accumulo di Fe nell'enterocita blocca la sintesi dei trasportatori e l'assorbimento del ferro
- entrambi i meccanismi portano a diminuzione del ferro sierico

# L'epcidina spiega l'inefficacia della terapia marziale per os nei nostri pazienti

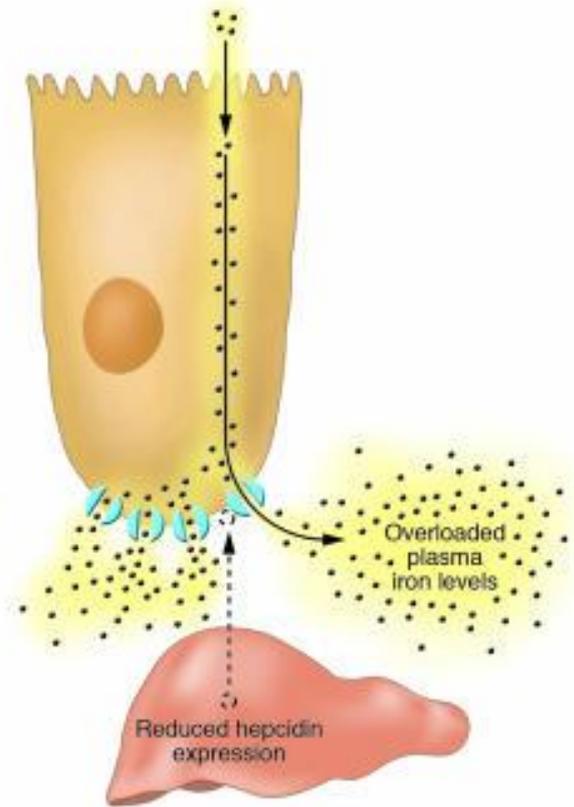
**A** Anemia of chronic disease



**B** Normal



**C** Hemochromatosis (iron overload)



# Alleviation of Anemia by SGLT2 Inhibitors in Patients with CKD

Mechanisms and Results of Long-Term Placebo-Controlled Trials

Milton Packer 

CJASN ■ 1-4, 2023. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000362>

**Effetto che si verifica già dopo 1 settimana, con picco al 3-4 mese, e si mantiene per 2 anni**

Emoconcentrazione per aumento della diuresi

Ipossia a livello del nefrone distale

Aumenta espressione di HIFalfa isoforma 2 ma non la 1

Aumenta sintesi di EPO a livello epatico

Aumenta sintesi di EPO a livello renale



**Riccione –  
15-17 aprile 2023**

