

**Letícia Saturno de Castro^{1*},
Ana Laura Pereira Miotto¹,
Bruna Maria de Souza Rodrigues¹,
Felipe Moraes Gonçalves¹,
Ionara Aparecida Faria Garcia¹,
Maria Luísa Augusto Silva¹,
Vitória Camargo de Paula¹,
Bruno Ambrósio da Rocha¹.**

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

Autor correspondente:
lesaca13@gmail.com

Recebido em: 09/07/2025
Aceito em: 21/09/2025

SUPLEMENTAÇÃO COM D-MANOSE REDUZ BACTEREMIA E INFLAMAÇÃO MAIS EFETIVA QUE TRATAMENTO AGUDO EM SEPSE EXPERIMENTAL.

D-MANNOSE SUPPLEMENTATION MORE EFFECTIVELY REDUCES BACTEREMIA AND INFLAMMATION THAN ACUTE TREATMENT IN EXPERIMENTAL SEPSIS.

Resumo: A sepse é uma síndrome clínica complexa caracterizada por resposta inflamatória desregulada frente a infecção, frequentemente associada à disfunção de barreiras epiteliais e elevada mortalidade. Apesar dos avanços na terapêutica intensiva, ainda não existem fármacos específicos capazes de modular de forma eficaz a resposta inflamatória séptica, o que justifica a busca por novas alternativas farmacológicas adjuvantes ao tratamento convencional. Assim, este estudo investigou os efeitos da suplementação e do tratamento agudo com D-manose, um monossacarídeo de origem natural com propriedades imunomoduladoras, sobre a resposta inflamatória e a carga bacteriana em modelo experimental de sepse induzida por ligação-perfuração cecal (LPC). Ratas Wistar foram divididas em quatro grupos: controle, sepse, sepse com tratamento agudo com D-manose e sepse com suplementação profilática com D-manose. Avaliaram-se parâmetros de colonização bacteriana e contagem totais de leucócitos local e sistemicamente. O modelo de LPC promoveu aumento significativo da carga bacteriana e do recrutamento leucocitário, tanto local quanto sistêmico. A administração de D-manose, especialmente na forma de suplementação, reduziu significativamente a bacteremia e o recrutamento de leucócitos circulantes, sem alterar a carga bacteriana peritoneal. Esses achados sugerem ação indireta da D-manose, possivelmente via fortalecimento da barreira intestinal e redução da translocação bacteriana. A suplementação também atenuou a resposta inflamatória local, indicando efeito preventivo mais efetivo em comparação ao tratamento agudo. Os resultados reforçam o potencial da D-manose como agente adjuvante no manejo da sepse, ao modular a resposta imune e contribuir para a integridade da mucosa intestinal.

Palavras-chave: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica; Monossacarídeo; Translocação bacteriana; Suplementação.

Abstract: Sepsis is a complex clinical syndrome characterized by a dysregulated inflammatory response to infection, often associated with epithelial barrier dysfunction and high mortality. Despite advances in intensive care therapies, there are still no specific drugs capable of effectively modulating the septic inflammatory response, which justifies the search for new pharmacological alternatives to complement conventional treatment. Therefore, this study investigated the effects of both supplementation and acute treatment with D-mannose, a naturally occurring monosaccharide with immunomodulatory properties, on the inflammatory response and bacterial burden in an experimental model of sepsis induced by cecal ligation and puncture (CLP). Wistar female rats were divided into four groups: control, sepsis, sepsis with acute D-mannose treatment, and sepsis with prophylactic D-mannose supplementation. Bacterial

colonization and total leukocyte counts were evaluated both locally and systemically. The CLP model induced a significant increase in bacterial load and leukocyte recruitment at both local and systemic levels. D-mannose administration, particularly in the form of supplementation, significantly reduced bacteremia and circulating leukocyte recruitment without altering the peritoneal bacterial load. These findings suggest an indirect effect of D-mannose, possibly through the enhancement of intestinal barrier integrity and reduction of bacterial translocation. Supplementation also attenuated the local inflammatory response, indicating a more effective preventive effect compared to acute treatment. The results support the potential of D-mannose as an adjuvant agent in the management of sepsis by modulating the immune response and preserving mucosal barrier function.

Keywords: Systemic Inflammatory Response Syndrome; Monosaccharide; Bacterial Translocation; Supplementation.

INTRODUÇÃO

A sepse é uma condição clínica complexa caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica desregulada frente a uma infecção, resultando assim em uma disfunção orgânica potencialmente fatal. A sepse continua sendo uma das principais causas de mortalidade em unidades de terapia intensiva (UTIs), mesmo com os avanços no suporte intensivo e a adoção de protocolos clínicos específicos. No Brasil, estima-se uma prevalência de aproximadamente 30%, com taxas de mortalidade hospitalar que ultrapassam 55%, sendo a principal causa de óbitos em UTIs não cardiológicas¹. Cenário semelhante é observado em países como os Estados Unidos, onde a sepse responde por até metade das mortes hospitalares, superando condições críticas como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral². Além disso, cerca de um terço dos leitos de terapia intensiva é ocupado por pacientes com sepse grave ou choque séptico, refletindo não apenas sua alta letalidade, mas também seu impacto sobre os custos hospitalares e a capacidade dos sistemas de saúde³.

O diagnóstico da sepse continua sendo desafiador, sobretudo devido à variabilidade clínica e à ausência de marcadores específicos e sensíveis. Atualmente, a identificação baseia-se em critérios clínicos estabelecidos pelo Sepsis-3, que definem sepse como uma disfunção orgânica decorrente de uma resposta desregulada à infecção, sendo o escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) amplamente utilizado como ferramenta prognóstica⁴. Biomarcadores como a proteína C reativa (PCR), procalcitonina (PCT) e interleucinas têm sido empregados como auxiliares no diagnóstico e monitoramento terapêutico, embora apresentem limitações quanto à especificidade. No que diz respeito ao tratamento, o manejo da sepse envolve intervenções precoces e integradas, que incluem a administração rápida de antibióticos de amplo espectro, reposição volêmica, suporte hemodinâmico com vasopressores e controle da fonte infecciosa. Apesar dessas estratégias, a mortalidade permanece elevada, o que tem motivado a busca por terapias adjuvantes que atuem modulando a resposta inflamatória e promovendo a restauração da homeostase imunológica e tecidual^{5,6}.

Diante desse cenário, há um interesse em novas abordagens terapêuticas que atuem de forma complementar ao tratamento já conhecido. A D-manose, é um monossacarídeo naturalmente

encontrado em frutas e vegetais, como por exemplo cranberry, maçã, laranja e abacaxi; e tem demonstrado propriedades anti-inflamatórias promissoras em estudos recentes. De acordo com Torretta et al.⁷, a D-manose é capaz de modular a atividade de macrófagos e suprimir a produção de IL-1 β , uma das principais citocinas envolvidas na cascata inflamatória séptica, o que sugere seu potencial papel imunomodulador.

Nesse contexto, este estudo avaliou os efeitos da suplementação e do tratamento agudo com D-manose frente à resposta inflamatória e a resposta antimicrobiana em modelo experimental de sepse induzida por ligação-perfuração cecal em ratas. A hipótese central é que a administração de D-manose, tanto de maneira profilática quanto terapêutica, contribua com a redução da carga bacteriana e possa tornar menos intenso a resposta inflamatória em modelo experimental de sepse.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais e grupos experimentais

Foram utilizadas ratas da linhagem Wistar, pesando entre 180 – 200g. As ratas foram mantidas em condições padrão de biotério (temperatura e umidade controladas), com ciclo claro/escuro de 12 horas e acesso à água e ração *ad libitum*. Os animais (n=5) foram divididos aleatoriamente nos seguintes grupos experimentais: (I) Normal – grupo de animais controle que não sofreram a indução de sepse experimental; (II) Sepse – grupo de animais que sofreram indução de sepse pelo modelo de ligação e perfuração cecal; (III) Sepse + D-m – grupo de animais tratados, em dose única diária, por dois dias após a indução da sepse pelo modelo de ligação e perfuração cecal, por gavagem, com D-manose 500 mg/kg e; (IV) Sepse + SD-m – grupo de animais suplementados, em dose única diária, por gavagem, com D-manose 500 mg/kg por quatorze dias e posterior indução de sepse pelo modelo de ligação e perfuração cecal no décimo quinto dia. O tratamento para todos os grupos foi mantido por dois dias após a indução da sepse. Todos os procedimentos foram realizados com animais anestesiados com cetamina/xilazina, via intraperitoneal. Antes da indução da anestesia geral, as ratas receberam anestesia local com lidocaína via intraperitoneal (7 mg/kg). Todo o protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal do Centro Universitário de Adamantina (Protocolo n.º 25002).

LPC- Ligação e perfuração cecal para indução de sepse

O modelo foi executado, com adaptações, conforme descrito previamente por Setoguchi et al.⁸. Em resumo, as ratas foram anestesiadas e uma incisão na linha mediana abdominal foi realizada após a assepsia da região. Em seguida, o ceco foi isolado e exteriorizado pela cavidade abdominal. O ceco foi então perfurado três vezes com uma agulha de 18 gauge e, posteriormente, realocado na cavidade peritoneal. Após esse processo, a incisão da cavidade abdominal foi suturada.

Avaliação da peritonite e da bacteremia induzida pelo modelo de sepse experimental

Os animais foram anestesiados nos finais dos períodos estabelecidos pelo delineamento experimental, e a cavidade peritoneal foi lavada com 1 mL de solução tampão fosfato estéril (PBS). O fluido peritoneal foi recuperado com seringa estéril. Simultaneamente, o sangue foi coletado por punção da veia cava inferior. Ambos os fluídos foram utilizados para avaliação do recrutamento de células para análise da colonização bacteriana.

O número total de leucócitos recrutados para o sítio de injúria foi determinado por meio da diluição do fluido em líquido de Turk (1:20), seguido da contagem celular em câmara de Neubauer. Os resultados foram expressos como número de leucócitos por mm³.

A avaliação da colonização bacteriana foi realizada pela determinação das Unidades Formadoras de Colônia (UFC). Para isso, alíquotas de diluições seriadas logarítmicas do sangue foram semeadas em placas de Petri contendo Ágar Mueller-Hinton. Após incubação por 24 horas a 37 °C com 5% de CO₂, as colônias foram quantificadas e os resultados expressos como UFC/mL de fluido.

Análise estatística

Os dados foram apresentados como média ± erro padrão da média e analisados utilizando teste t de Student. Foi considerado significativo valor de $p < 0,05$. As análises foram realizadas com o software GraphPad Prism 5.0 (GraphPad, San Diego, CA, USA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

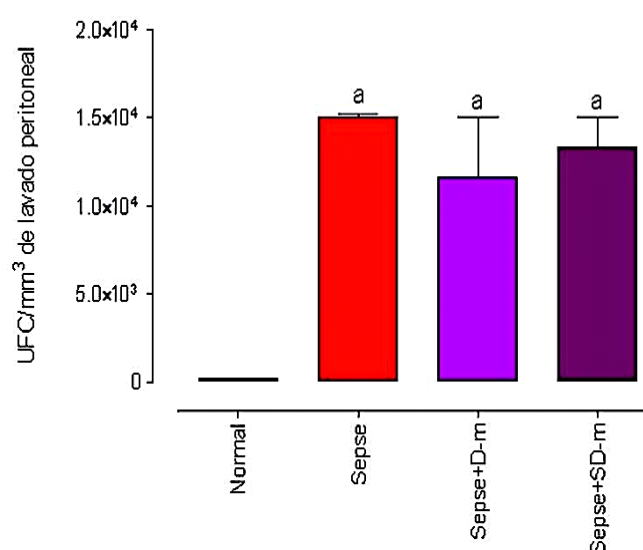
O modelo de sepse induzido por ligação-perfuração cecal envolve a combinação de três insultos: (1) trauma tecidual decorrente da laparotomia; (2) necrose causada pela ligadura do ceco e (3) infecção resultante do extravasamento da flora microbiana intestinal para a cavidade peritoneal os quais, associados, induzem à peritonite, seguida pela translocação de bactérias entéricas para a corrente sanguínea, o que ativa a resposta inflamatória e,

posteriormente, culmina em choque séptico⁹.

O processo inflamatório desencadeado pela sepse leva à morte programada das células epiteliais intestinais, contribuindo para a ruptura da barreira mucosa¹⁰. Como consequência, ocorre desestruturação das junções estreitas entre essas células, resultando no alargamento dos espaços paracelulares e na perda da integridade da mucosa¹¹. Essa desorganização facilita a passagem de bactérias e seus produtos para a corrente sanguínea, o que intensifica a resposta inflamatória sistêmica¹². Nesse sentido, nosso estudo evidenciou um aumento significativo da presença de unidades formadoras de colônias (UFC) tanto na cavidade peritoneal quanto na corrente sanguínea nos animais sépticos, em comparação ao grupo normal (Figura 1A e B), em concordância com os achados de Li et al. (2020), que também observaram aumento da permeabilidade da barreira intestinal e translocação bacteriana em modelo semelhante.

Ao mesmo tempo, a administração aguda ou preventiva de D-manose não reduziu significativamente a carga bacteriana no peritônio, sugerindo ausência de efeito direto sobre a proliferação microbiana local. Por outro lado, ambos os protocolos de tratamento, apesar de não demonstrarem eficácia estatística, apresentaram redução da bacteremia (Figura 1A e 1B), indicando que a D-manose pode contribuir diretamente para o controle da infecção sistêmica, possivelmente por meio da modulação da resposta imune ou da integridade da parede intestinal.

A



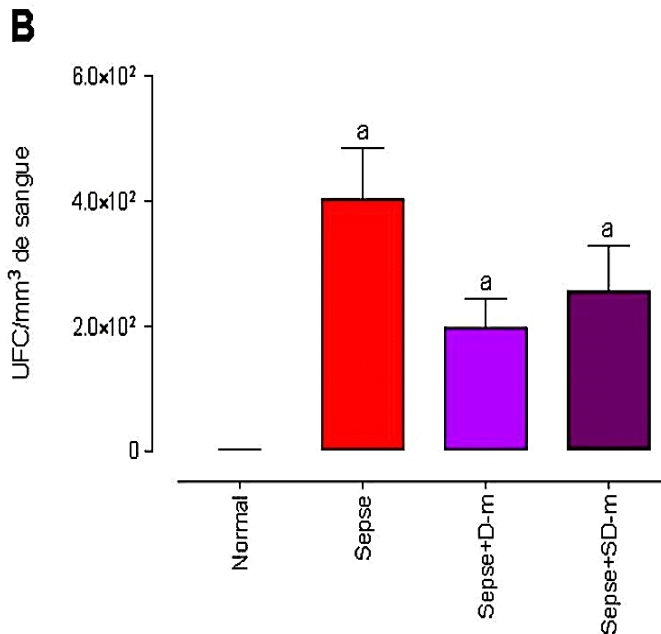


Figura 1. Efeito do tratamento agudo com D-manose (Sepse + D-m) e com a suplementação com D-manose por 14 dias (Sepse + SD-m) sobre a formação de colônias bacterianas decorrente da sepse induzida por perfuração cecal (Sepse) no peritônio (A) e sistemicamente (B). D-manose foi administrada por via oral (gavagem) na dose de 500 mg/kg. O tratamento agudo ocorreu por dois dias após a indução da sepse. A suplementação ocorreu por 14 dias antes e dois dias após a indução da sepse. $P < 0,05$ foi considerado como nível de significância (teste t'Student). a $P < 0,05$ quando comparado ao grupo Normal.

Li et al.¹³ observaram que no modelo de sepse induzida por ligação-perfuração cecal ocorreu o aumento da permeabilidade da barreira epitelial intestinal por meio do aumento da razão lactulose/manitol. Adicionalmente, neste mesmo estudo, foi identificado redução da expressão de claudina-3 - proteína integrante das junções de oclusão (*tight junctions* - TJs), estruturas localizadas entre as células epiteliais e endoteliais que controlam a permeabilidade da barreira celular - o que corrobora aumento da translocação de flora bacteriana.

A utilização de D-manose foi associada ao aumento da expressão de proteínas de junção estreita (JT) e a redução da permeabilidade intestinal em modelo de colite experimental¹⁴. Em contraste, estudos como o de Dong et al.¹⁵, utilizando o modelo de colite induzida por dextrano sulfato de sódio, identificou que os níveis de expressão de *zonula occludens-1* (ZO-1), ocludina e claudina-1, componentes essenciais das

junções de oclusão (*tight junctions* - TJs), estavam significativamente aumentados nos camundongos tratados com manose. Outro achado pelos autores foi de que a suplementação de manose inibiu, significativamente, a fosforilação da cadeia leve de miosina 2 (MLC2), que facilita a ruptura da barreira de junção estreita.

Adicionalmente, a figura 2 apresenta os resultados relacionados ao recrutamento celular peritoneal e sistêmico decorrentes do modelo experimental de sepse. A indução de sepse resultou em um aumento significativo no recrutamento de leucócitos tanto no peritônio (Figura 2A) quanto na circulação sistêmica (Figura 2B), em comparação ao grupo controle, **em conformidade com estudos anteriores** que utilizam o modelo de ligação-perfuração cecal^{16,17}. A administração aguda de D-manose, iniciada após a indução da sepse, não promoveu redução significativa na contagem de leucócitos no peritônio, indicando ausência de modulação da resposta inflamatória local por esse protocolo. Em contraste, a suplementação com D-manose por 14 dias antes da indução da sepse atenuou significativamente o recrutamento de leucócitos no peritônio. Por outro lado, sistemicamente, tanto a administração aguda quanto a suplementação prolongada com D-manose, resultaram em redução significativa da contagem total de leucócitos circulantes em comparação ao grupo séptico.

Esses achados reforçam o papel imunomodulador da D-manose, conforme relatado por Zhang et al. (2024) e Dong et al. (2022), que descrevem diminuição de citocinas pró-inflamatórias e maior preservação da barreira intestinal após suplementação. Assim, o presente estudo corrobora a literatura existente, demonstrando que a D-manose exerce efeito preventivo mais eficaz do que o tratamento agudo, reduzindo a translocação bacteriana e a resposta inflamatória sistêmica, ainda que sem ação antibacteriana direta no foco peritoneal.

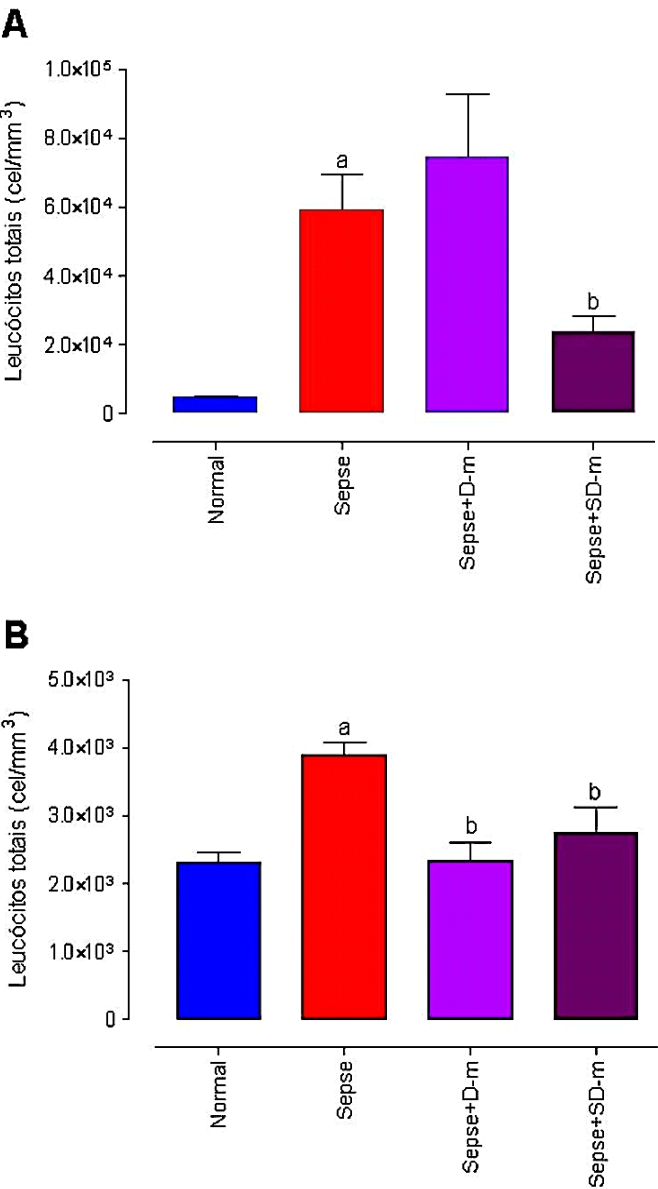


Figura 2. Efeito do tratamento agudo com D-manose (Sepse + D-m) e com a suplementação com D-manose por 14 dias (Sepse + SD-m) sobre o recrutamento celular decorrente da sepse induzida por perfuração cecal (Sepse) no peritônio (A) e sistemicamente (B). D-manose foi administrada por via oral (gavagem) na dose de 500 mg/kg. O tratamento agudo ocorreu por dois dias após a indução da sepse. A suplementação ocorreu por 14 dias antes e dois dias após a indução da sepse. $P < 0,05$ foi considerado como nível de significância (teste t-Student). a $P < 0,05$ quando comparado ao grupo Normal. b $P < 0,05$ quando comparado ao grupo Sepse.

O lipopolissacarídeo circulante liberado por bactérias pode ativar os leucócitos, condizendo com o estado inflamatório característico do início da sepse¹⁸. Essas células intensificam a resposta inflamatória ao amplificar a defesa do organismo, o que, embora inicialmente protetor, acaba resultando em lesão tecidual e disfunção orgânica¹⁹.

A ausência de efeito significativo sobre a carga bacteriana peritoneal, aliada à redução da bacteremia, sugere que a D-manose não atua diretamente sobre o controle microbiano local, mas sim sobre mecanismos relacionados à integridade epitelial e à contenção da translocação bacteriana. Essa redução da translocação bacteriana contribui, pelo menos parcialmente, na melhora na resposta inflamatória sistêmica, evidenciada pela redução do recrutamento leucocitário, particularmente após a suplementação prolongada.

Esses resultados são consistentes com os achados de Dong et al.¹⁵, que observaram efeito semelhante de preservação da integridade intestinal e redução da permeabilidade epitelial em modelo de colite experimental. Da mesma forma, Zhang et al.¹⁴ demonstraram que a D-manose exerce efeito anti-inflamatório sistêmico por meio da inibição da polarização de macrófagos M1 e promoção da polarização de macrófagos M2, mediada pela fosforilação da AMPK, mecanismo intimamente associado ao controle da inflamação.

Assim, os resultados do presente estudo reforçam a hipótese de que a D-manose atua de forma indireta, reduzindo a inflamação sistêmica não por efeito bactericida direto, mas pela manutenção da integridade da barreira intestinal e pela modulação do perfil de ativação de células imunes. Esse conjunto de efeitos contribui para atenuar a gravidade da resposta inflamatória na sepse e sustenta o potencial da D-manose como agente adjuvante de caráter preventivo e imunomodulador.

CONCLUSÃO

Considerando o conjunto de achados, nossos resultados sugerem que a suplementação com D-manose apresenta potencial terapêutico no contexto da sepse induzida por ligação-perfuração cecal, especialmente ao diminuir a translocação bacteriana e a resposta inflamatória sistêmica.

Ressalta-se que, embora os resultados obtidos neste estudo indiquem potenciais efeitos benéficos da suplementação com D-manose na modulação da bacteremia e da resposta inflamatória sistêmica em modelo de sepse induzida por ligação-perfuração cecal, é importante reconhecer que o número amostral empregado é reduzido. Essa limitação pode restringir a robustez estatística dos achados e impedir a detecção de efeitos sutis que poderiam emergir em populações maiores. Além disso, a transposição desses resultados para diferentes contextos experimentais e, principalmente, para aplicações clínicas, requer cautela. Estudos futuros com

amostras ampliadas, diferentes doses, protocolos de administração e abordagens mecânicas adicionais são necessários para confirmar e expandir os achados aqui descritos, fortalecendo a evidência científica sobre o papel da D-manose na sepse.

REFERÊNCIAS

- [1] Silva E, Salluh JIF. Surviving sepsis campaign: reflexes e revisões. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007 Sep;19(3):281-3.
- [2] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb 1;193(3):259-72. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [3] Machado FR, Cavalcanti AB, Monteiro MB, Ferreira EM, Romano TC, Lopes RD, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov;17(11):1180-1189. doi:10.1016/S1473-3099(17)30400-0.
- [4] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
- [5] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y.
- [6] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
- [7] Torretta S, Cheng L, Al'Khafaji AM, et al. D-mannose suppresses macrophage IL-1 β production. *Nat Commun*. 2020;11(1):6343. doi:10.1038/s41467-020-20164-6.
- [8] Setoguchi T, Suzuki T, Shimizu Y, Ishii M, Watanabe E, Ishii T. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in the treatment of sepsis in a rodent sepsis model. *Shock*. 2011 Mar;36(3):336-43. doi:10.1097/SHK.0b013e318224762b.
- [9] DeJager L, Pinheiro I, Dejonckheere E, Libert C. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends Microbiol*. 2011;19(4):198-208.
- [10] Li Q, Zhang Q, Wang C, Liu X, Li N, Li J. Disruption of tight junctions during polymicrobial sepsis in vivo. *J Pathol*. 2009;218:210-221.
- [11] Gu L, Li N, Gong J, Li Q, Zhu W, Li J. Berberine ameliorates intestinal epithelial tight-junction damage and down-regulates myosin light chain kinase pathways in a mouse model of endotoxemia. *J Infect Dis*. 2011;203:1602-1612.
- [12] Wang L, Cui YL, Zhang Z, Lin ZF, Chen DC. Rhubarb monomers protect intestinal mucosal barrier in sepsis via junction proteins. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130:1218-1225.
- [13] Li Y, Guo R, Zhang M, Chen P, Li J, Sun Y. Protective effect of emodin on intestinal epithelial tight junction barrier integrity in rats with sepsis induced by cecal ligation and puncture. *Exp Ther Med*. 2020;19:3521-3530.
- [14] Zhang H, Zhao X, Gao Y, Shi Y, Wei L, Li J, et al. D-Mannose promotes recovery from experimental colitis by inducing AMPK phosphorylation to stimulate epithelial repair. *Food Funct*. 2024;15(2):625-646. doi:10.1039/d3fo03146b.
- [15] Dong L, Xie J, Wang Y, et al. Manose melhora a colite experimental protegendo a integridade da barreira intestinal. *Nat Commun*. 2022;13:4804. doi:10.1038/s41467-022-32505-8.
- [16] Andrade RS, Cabral MGC, Raphael Junior MC, Valente TR, Silva MO da, Alves RRN, Monari LG, Rocha BA da. Associação entre N-acetilcisteína e óleo essencial de orégano apresenta eficácia terapêutica potencializadora sobre os parâmetros inflamatórios; infecciosos e taxa de sobrevivência em modelo experimental de sepsis. *Cad Pedagógico*. 2025;22(5):e15188. doi:10.54033/cadpedv22n5-268.
- [17] Valente TR, Silva MO da, Andrade RS, Cabral MGC, Molitor LP do, Tuzura KY, Castro LS de, Rodrigues BM de S, Pranúvio VG, Paula VC de, Raphael Júnior MC, Rocha BA da. Suplementação com L-glutamina 2%, por via oral, apresenta atividade preventiva frente aos parâmetros inflamatórios e de colonização bacteriana em modelo experimental de sepsis. *Cad Pedagógico*. 2025;22(7):e16781. doi:10.54033/cadpedv22n7-359.
- [18] Kothari N, Keshari RS, Bogra J, Kohli M, Abbas H, Malik A, et al. Increased myeloperoxidase enzyme activity in plasma is an indicator of inflammation and onset of sepsis. *J Crit Care*. 2011;26:435.e1-435.e7. doi:10.1016/j.jcrc.2010.09.001.
- [19] Holdsworth SR, Gan PY. Cytokines: names and numbers you should care about. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:2243-2254. doi:10.2215/CJN.07590714.