

LE SOLUZIONI PER PERITONEODIALISI

Mariano Feriani

Reparto di Nefrologia e dialisi, Ospedale Umberto 1°, Mestre-Venezia

INTRODUZIONE

Il principio fondamentale su cui è basata la dialisi peritoneale è che la composizione dei soluti di una soluzione infusa nella cavità tende ad equilibrarsi con la composizione dell'acqua plasmatica durante il tempo di stazionamento della soluzione stessa. La forza trainante che permette questa diffusione passiva è il differente gradiente elettrochimico di concentrazione dei soluti dai due lati della membrana peritoneale (1). Inoltre, se esiste anche un gradiente osmotico fra la soluzione ed il plasma, avverrà un movimento di fluido da un comparto all'altro. Dal momento che nel paziente con insufficienza renale è necessario rimuovere i liquidi in eccesso, la soluzione per dialisi peritoneale contiene un agente osmotico per raggiungere una più alta osmolarità e permettere quindi un trasporto convettivo verso la cavità peritoneale (2). Perciò la composizione dei soluti nel liquido peritoneale è il principale strumento per rimuovere acqua e tossine, per fornire sostanze utili e per bilanciare gli squilibri del paziente uremico. Le soluzioni per dialisi peritoneale sono prodotte in vari volumi, con differenti concentrazioni di glucosio come agente osmotico, di elettroliti e di tamponi. Fino a pochi anni fa le soluzioni disponibili erano simili per quel che riguarda la concentrazione dei costituenti e sorprendentemente simili a quelle usate da Boen (3) agli albori della dialisi peritoneale (Tabella 1). L'evidenza clinica ha suggerito in questi anni alcuni miglioramenti nella composizione che sono definitivamente entrati nella routine clinica almeno come alternative e nuove proposte che sono attualmente allo studio. E' stato anche riscoperto il ruolo della differenziazione delle formule utilizzate che ha portato un ad certo grado di individualizzazione della prescrizione dialitica. In particolare, di rilevanza clinica sono risultate le più fisiologiche concentrazioni di calcio e di magnesio, sono stati proposte e studiate delle sostanze osmotiche alternative al glucosio, l'acetato è stato sostituito dal lattato come tampone e il bicarbonato è stato proposto come il tampone più fisiologico. Dopo i primi risultati favorevoli ottenuti con la CAPD e contemporaneamente allo sviluppo della ricerca nel campo della biocompatibilità dei materiali per emodialisi, la comunità nefrologica ha compreso che il liquido di dialisi peritoneale deve essere compatibile con la membrana biologica. Numerosi studi hanno messo in evidenza i danni morfologici e funzionali delle soluzioni sulle cellule mesoteliali e in quelle "residenti" nell'ambiente peritoneale. Queste lesioni, ancorché sub-cliniche, potrebbero condizionare i risultati a distanza della dialisi peritoneale in termini di sopravvivenza del paziente e della tecnica. Quest'impatto delle soluzioni sulla membrana vivente sono a tutt'oggi un punto critico di discussione nel campo della dialisi peritoneale.

Tabella 1 COMPOSIZIONE DEL FLUIDO PERITONEALE				
		Boen 1964	Attuali	Evoluzione
Na	mmol/L	135	132-134	125-100?
K	mmol/L		0-2	
Ca	mmol/L	1.5	1.0-1.75	
Mg	mmol/L	0.75	0.25-0.75	0.25
Cl	mmol/L	107.5	95-106	
Acetato	mmol/L	35		
Lattato	mmol/L		35-40	Bicarbonato
Glucosio	gr/dL	2.0	1.36-4.25	Glicerolo? Aminoacidi Icodestrina

CALCIO

Il calcio contenuto nelle soluzioni standard è di 1.75 mmol/l. Poiché il liquido di dialisi si equilibra con il calcio ionizzato del sangue e i valori normali di calcemia ionizzata sono compresi fra 1.15 e 1.30 mmol/L, il calcio viene guadagnato per via diffusiva dal paziente in CAPD (4). La convezione porta invece ad una perdita di calcio e quindi il bilancio finale è la somma dei due flussi contrastanti. Se l'ultrafiltrazione è sostenuta il bilancio finale può anche essere negativo (5). In genere però con la soluzione contenente 1.75 mmol/L di calcio il bilancio è positivo. Questo assorbimento dovrebbe essere favorevole per il paziente in quanto nell'uremia esiste un difetto di riassorbimento del calcio dall'intestino e migliorare conseguentemente l'osteodistrofia. Altri studi clinici non hanno tuttavia confermato questi benefici (6). L'avvento del calcio carbonato come chelante del fosforo ha cambiato lo scenario del metabolismo calcio fosforico: la quantità totale di calcio alimentare assorbita diventa eccessiva e una larga parte dei pazienti può presentare delle ipercalcemie con il rischio di calcificazioni nei tessuti molli (7). D'altra parte i chelanti del fosforo a base di alluminio sono la maggior fonte di questo metallo nei pazienti in CAPD con il conseguente rischio di tossicità su apparato osseo e cerebrale (8). Da qui la necessità di diminuire il contenuto di calcio nella soluzione dialitica. Questa diminuzione può consentire di (9):

- utilizzare larghe dosi di calcio carbonato con un miglior controllo dell'iperfosforemia,
- usare la vitamina D per il controllo dell'iperparatiroidismo,
- raggiungere elevati livelli di calcemia ionizzata
- avere una perdita dialitica di calcio durante gli episodi di ipercalcemia,
- guadagnare calcio per via dialitica in corso di ipocalcemia.

Attualmente esiste la possibilità di utilizzare soluzioni commerciali contenenti 1.0 e 1.25 mmol/l di calcio. La maggior parte degli studi clinici ha dimostrato un miglior risultato sul metabolismo calcio fosforo con l'uso di queste soluzioni (10) con riduzioni del fosforo e del paratormone e con un miglior controllo della calcemia. Tuttavia esiste il rischio che la compliance del paziente alla terapia orale con calcio carbonato sia bassa e pertanto la calcemia va attentamente monitorata per evitare l'ipocalcemia che è estremamente deleteria per il tessuto osseo (11).

MAGNESIO

Per il magnesio vale quanto riportato in precedenza per il calcio. La magnesemia ionizzata normale è di 0.40-0.60 mmol/l, mentre le soluzioni standard contengono 0.75 mmol/l di magnesio. In assenza di ultrafiltrazione il magnesio viene riassorbito per diffusione (4) mentre con l'ultrafiltrazione la perdita convettiva rende il bilancio negativo (5). In CAPD, la maggioranza dei pazienti presenta dei valori elevati di magnesemia (12). Si è pertanto pensato di diminuire a 0.25 mmol/l il contenuto di questo catione nel liquido di dialisi. Va tuttavia ricordato che non sono descritti particolari effetti collaterali nei pazienti con ipermagnesemia (13), mentre è noto che l'ipomagnesemia può portare a disturbi del ritmo cardiaco e ad anomalie elettroencefalografiche. Gli studi clinici effettuati con le soluzioni con basso magnesio non hanno riportato particolari effetti collaterali e la magnesemia si è mantenuta nella maggioranza dei pazienti nel range di normalità (12).

AGENTI OSMOTICI

Da un punto di vista clinico esiste la necessità di rimuovere giornalmente l'eccesso di fluidi ingeriti dai pazienti uremici. Per questo, le soluzioni dialitiche peritoneali contengono un agente osmotico che ha il compito di ottenere una differenza di pressione osmotica fra la cavità peritoneale e il sangue favorendo così l'ultrafiltrazione. La rimozione netta d'acqua è direttamente proporzionale al gradiente osmotico. Poiché le molecole a basso peso molecolare generano una maggiore osmolarità per unità di massa, questi agenti (cristalloidi) sono stati i primi ad essere studiati ed il glucosio è quello attualmente in uso. Nella CAPD tuttavia, durante il lungo tempo di sosta il glucosio viene riassorbito portando ad una rapida dissipazione del

gradiente osmotico. Questo fenomeno limita il potere osmotico del glucosio e porta ad un carico metabolico di carboidrati. Per questo motivo sono state testate molte sostanze nel tentativo di trovare un'alternativa al glucosio. Alcuni agenti osmotici a basso peso molecolare (glicerolo, sorbitolo, aminoacidi, xylitolo e fruttosio) sono stati proposti per migliorare alcuni dei problemi metabolici derivanti dall'uso del glucosio, mentre gli agenti osmotici ad alto peso molecolare (poliglucosio, gelatine, policationi, destrani e polipeptidi) sono stati invece proposti per dare una ultrafiltrazione prolungata nel tempo dal momento che sono riassorbiti più lentamente. Poiché la forza osmotica dipende dall'osmolarità e cioè dal numero totale di molecole osmoticamente attive nella soluzione, per un agente osmotico ad alto peso molecolare è necessaria una maggiore massa di sostanza per dare una osmolarità equivalente a quella di un soluto di piccole dimensioni (14). Ad alte concentrazioni queste sostanze sono poco solubili, iperviscose, e allergeniche. Tuttavia non è necessario utilizzare grandi quantità di queste sostanze in soluzione perché, essendo lentamente riassorbite, danno luogo ad una ultrafiltrazione lenta ma prolungata nel tempo. Questo effetto è molto simile a quello esercitato dall'albumina nei sistemi biologici (pressione colloidale-osmotica) e permette di preparare soluzioni isoosmotiche rispetto al plasma (15). Il concetto tradizionale che il flusso osmotico sia proporzionale al gradiente osmotico può essere applicato solamente ad una membrana semipermeabile ideale. Nelle membrane biologiche la direzione delle forze osmotiche è determinata dal coefficiente di riflessione delle differenti molecole e dalla concentrazione molare piuttosto che da gradiente totale di osmolarità. Di conseguenza un flusso osmotico è possibile anche se la membrana biologica separa due soluzioni con simile osmolarità, purché le concentrazioni dei vari soluti siano differenti. E' quindi possibile indurre un flusso osmotico anche verso una soluzione iposmolare se i coefficienti di riflessione dei soluti sono appropriati. Un'ulteriore possibilità è quella offerta dalla miscela di un agente osmotico ad alto peso molecolare con uno a basso peso molecolare (16). L'effetto osmotico ottenibile è un sinergismo fra le due sostanze: il cristalloide potrebbe iniziare il processo di rapida ultrafiltrazione che potrebbe poi essere mantenuto dall'agente ad alto peso molecolare. Questo profilo ultrafiltrativo bimodale consentirebbe di ottimizzare l'ultrafiltrazione negli scambi di diversa lunghezza aggiustando le percentuali dei due agenti osmotici (17). Riassumendo, i piccoli soluti producono una alta osmolarità ma attraversano rapidamente la membrana peritoneale. I soluti più grandi stazionano più a lungo nella soluzione ma hanno un minor potere osmotico. Mentre i soluti più piccoli sono vantaggiosi negli scambi corti, quelli più grandi sono indicati negli scambi più lunghi (14).

AGENTI OSMOTICI A BASSO PESO MOLECOLARE

GLUCOSIO

Per anni il glucosio è stato l'unico agente osmotico disponibile commercialmente nelle soluzioni per dialisi peritoneale. La sua concentrazione, espressa come destrosio anidro, varia da 1.36% a 4.25%. Normalmente vengono utilizzate tre concentrazioni con piccole differenze tra i produttori: la soluzione "isotonica" (1.36%-1.5%), la soluzione "intermedia" (2.27%-2.5%) e la soluzione ipertonica (3.86%-4.25%). Poiché il glucosio (P.M. = 180 D) è riassorbito durante la sosta, il gradiente osmotico viene rapidamente dissipato e ciò determina la caratteristica curva del volume intraperitoneale. La velocità dell'ultrafiltrazione è massima all'inizio dello scambio ed il picco massimo del volume intraperitoneale viene raggiunto dopo 2-3 ore quando l'osmolarità del dialisato e del plasma si equilibrano. Dopo questo punto, il riassorbimento del fluido dalla cavità diventa evidente ed il volume intraperitoneale si riduce. La velocità di riassorbimento del liquido dipende principalmente dal flusso linfatico, mentre il riassorbimento di glucosio è una funzione della concentrazione di glucosio nella soluzione, della lunghezza dello scambio e della permeabilità individuale della membrana peritoneale (18). Circa il 60%-80% del glucosio infuso con la soluzione peritoneale viene riassorbito durante uno scambio di 6 ore e quindi circa 100-300 gr/die di glucosio vengono trasferiti al paziente (19). Questa quantità corrisponde a circa il 20% dell'introito calorico giornaliero. Nonostante questo effetto sia in qualche modo utile al paziente per integrare il suo fabbisogno calorico giornaliero, tuttavia sono stati segnalati diversi effetti indesiderati legati al riassorbimento di così alte quantità di glucosio dal peritoneo.

- Esiste una tendenza all'iperglicemia e all'iperinsulinemia nei pazienti in CAPD

- Durante lo scambio ipertonico (4.25%) si possono evidenziare effetti tipo curva da carico per os di glucosio con un picco glicemico ed insulinemico dopo 45-90 minuti ed una diminuzione della glucagonemia
- Alcuni pazienti hanno sviluppato un diabete "de novo" durante il trattamento con CAPD
- A causa della costante iperinsulinemia, esiste il rischio di una aterosclerosi accelerata
- Le alterazioni lipidiche (ipertrigliceridemia e dislipidemia) sono la norma

Un ulteriore effetto dei livelli non fisiologici di glucosio presenti nella soluzione è il danneggiamento locale sulla membrana peritoneale che la soluzione peritoneale sembra provocare. A questo proposito, da un punto di vista classificativo, sembra utile dividere questi effetti in quelli tossici diretti dovuti esclusivamente al glucosio e che coinvolgono prevalentemente il peritoneo come tessuto, da quelli in cui il glucosio è uno dei componenti in causa ma nei quali sono coinvolti anche l'iperosmolarità, il pH ed il lattato e questa tossicità è rivolta prevalentemente verso le cellule peritoneali residenti (mesoteliali e leucociti) e le loro funzioni. Per quel che riguarda la tossicità peculiare del glucosio, essa concerne i prodotti di degradazione soprattutto presenti quando la soluzione viene conservata per lungo tempo (20). Il principale di essi è il 5-idrossimetilfurfurale. Elevati livelli di questo prodotto di degradazione sono stati associati a riduzione dell'ultrafiltrazione. Pur essendo di per se non tossico il 5-idrossimetilfurfurale si combina facilmente con gli anioni ed in particolare con il lattato dando luogo alle basi di Schiff che alterano significativamente le caratteristiche tissutali di molti composti biologici. Altri prodotti di degradazione raggruppati sotto il nome di composti carbonilici (gliossale, metil-gliossale e altri) sembrano dei potenti attivatori delle glicosilazione delle proteine (21). Il glucosio presente ad alte concentrazioni nella soluzione può reagire con gli amino gruppi delle proteine costituenti la membrana basale. Queste reazioni portano all'accumulo di prodotti di glicosilazione avanzata (AGE) che sono responsabili della reduplicazione diabetiforme delle membrane basali del mesotelio e dei vasi con cambiamenti anatomici irreversibili (22). Queste sostanze sono state rilevate con metodiche immunoistochimiche nel tessuto peritoneale (23) e la loro presenza era correlata con alterazioni del trasporto peritoneale. Nel lungo termine potrebbero essere responsabili della fibrosi peritoneale e della peritonite sclerosante (24). Gli altri aspetti della biocompatibilità saranno presentati nella sezione dei tamponi.

AMINOACIDI

Una buona quota di pazienti in CAPD presenta un qualche grado di malnutrizione (25). Sembra più probabile che il deficit dipenda da un ridotto apporto proteico che non calorico visto il carico di glucosio che viene riassorbito. La perdita peritoneale di aminoacidi e proteine potrebbe giocare un ruolo importante in questa malnutrizione. Oreopoulos e Coll (26) hanno proposto all'inizio degli anni 80 una soluzione peritoneale contenente aminoacidi con il duplice scopo di sostituire il glucosio come agente osmotico e di fornire un apporto nutrizionale al paziente.

Effetto Osmotico.

Da un punto di vista osmotico, le misture di aminoacidi usate in dialisi peritoneale hanno un peso molecolare di medio di circa 100 daltons (14). Perciò dovrebbero dare un effetto osmotico superiore a quello del glucosio ma con una minore durata di azione. In realtà la soluzione contenente 1% di aminoacidi sembra abbia una capacità ultrafiltrativa sovrapponibile a quella del glucosio 1.5% probabilmente perché il riassorbimento peritoneale degli aminoacidi è rallentato dalla carica elettrica di cui sono dotati (14). I numerosi studi di cinetica effettuati hanno dato risultati discordanti anche perché sono state studiate soluzioni con differenti concentrazioni di aminoacidi.

Effetto Nutrizionale

Nel corso degli anni sono state proposte e sperimentate numerose formulazioni di aminoacidi nel tentativo di ottenere un significativo miglioramento nutrizionale, del profilo plasmatico degli aminoacidi e del metabolismo lipidico e glucidico. I risultati degli studi finora pubblicati non sono stati univoci. Sicuramente le prime soluzioni proposte non erano orientate specificatamente per migliorare i problemi nutrizionali del paziente uremico. Infatti la percentuale di aminoacidi non essenziali era prevalente sulla quota degli essenziali ed in

particolare la concentrazione dei ramificati era troppo scarsa. Tutto questo portava ad un utilizzo da parte dell'organismo degli aminoacidi come fonte di energia piuttosto che come fonte di anabolismo con conseguente aumento del BUN, perdita di appetito, nessun cambiamento del pattern aminoacidico, protidico e lipidico e al significativo peggioramento dell'acidosi. Le nuove formulazioni di aminoacidi attualmente in commercio sembrano promettenti. In particolare uno studio metabolico a breve termine su pazienti malnutriti, utilizzando una soluzione all'1.1%, ha dimostrato tramite la valutazione della glicina marcata una sostanziale condizione di anabolismo accompagnata da un aumento delle proteine totali, della transferrina dei trigliceridi e del colesterolo (27). Tuttavia la bicarbonatemia diminuì del 15%. Una valutazione clinica di maggiore durata (3 mesi) su pazienti non necessariamente malnutriti evidenziò un significativo aumento dell'albuminemia e della transferrina senza cambiamenti del profilo plasmatico degli aminoacidi (28). Un altro studio nel lungo termine e con un maggior numero di pazienti dimostrò un transitorio aumento dell'albumina, della transferrina, della prealbumina e delle proteine totali. Questi miglioramenti rimasero stabili solamente nel 30% dei pazienti con la minore concentrazione basale di albumina plasmatica (29). Una nuova interessante proposta attualmente in fase di studio prevede l'associazione della miscela di aminoacidi con il bicarbonato come tampone nel tentativo di risolvere il problema dell'acidosi (30).

AGENTI OSMOTICI AD ALTO PESO MOLECOLARE POLIMERI DEL GLUCOSIO

Un interessante approccio alla sostituzione del glucosio è rappresentato dalle sostanze a più alto peso molecolare e in particolare dal poliglucosio. E' una mistura di polisaccaridi che consistono in catene di varia lunghezza formate da molecole di glucosio unite tra di loro con legami $\alpha(1-4)$ (circa 90%) e $\alpha(1-6)$ (circa 10%) ottenute dall'idrolisi dell'amido di grano. I più recenti studi clinici utilizzano un poliglucosio denominato Icodestrina con un peso molecolare di 22.000 daltons ed una concentrazione nella soluzione dialitica del 7.5% (31). E' stato dimostrato che con le soluzioni contenenti questa molecola si può ottenere un'ultrafiltrazione prolungata nel tempo (15) fino a 12 ore nonostante l'osmolarità sia realmente isoosmotica con il plasma del paziente uremico (302 mmOsm/Kg). L'assorbimento del polimero avviene per via linfatica ed è in media del 14% a 6 ore e del 28% a 12 ore; dunque, in termini calorici, non c'è differenza con il glucosio, ma l'ultrafiltrazione prodotta è, a parità di calorie assorbita, del 50% maggiore con la soluzione di icodestrina. Tra gli altri vantaggi sono da ricordare la mancata risposta insulinemica dopo carico come invece avviene con il glucosio ed una presunta miglior biocompatibilità anche se sussistono dubbi e risultati non univoci a questo proposito (32). Uno studio policentrico (33) protratto per 2 anni (MIDAS) e che ha coinvolto più di 100 pazienti ha evidenziato un'ultrafiltrazione nello scambio lungo notturno pari a quella ottenuta con la soluzione ipertonica di glucosio e superiore di 3.5 volte a quella ottenuta con la soluzione di glucosio "isotonica". Il trasporto transperitoneale delle piccole molecole (potassio, urea, creatinina, calcio, fosfato ed acido urico) e delle macromolecole è stato simile nel gruppo dei trattati rispetto a quello di controllo, tuttavia nel gruppo con icodestrina è stata osservata una significativa riduzione della sodiemia e della cloremia. Il livello ematico del maltosio ha raggiunto valori di 1.2 g/L rispetto ad un basale di 0.04 g/L come pure un aumento si è registrato un aumento della concentrazione ematica delle frazioni di polimero a più alto peso molecolare. Non sono stati evidenziati effetti clinici sfavorevoli legati all'uso di questa sostanza se utilizzata una volta al giorno e molti dei pazienti arruolati hanno poi continuato il trattamento per più di cinque anni. Sono stati segnalati episodi di ipersensibilità cutanea all'icodestrina con eritema, dermatite esfoliativa ed altri quadri dermatologici in circa il 2.5% dei casi, la maggior parte dei quali transitori e reversibili (34). Come dimostrato dallo studio precedente, il principale problema con l'icodestrina è rappresentato dalla sua metabolizzazione. Alcuni prodotti intermedi del suo catabolismo, il maltosio e il maltotrioso, si accumulano fino a raggiungere uno steady-state con valori plasmatici circa 30 volte superiori a quelli basali (35). Infatti la quota di Icodestrina riassorbita è rapidamente idrolizzata dall'amilasi a oligosaccaridi fino al dimero maltosio. Tuttavia nel plasma è assente l'enzima maltasi che scinde il maltosio in glucosio. Questo enzima infatti è presente in larghe quantità solamente nell'intestino e nella corticale renale. Non sono noti gli effetti a distanza di questo accumulo, tuttavia uno studio cinetico (35) ha dimostrato in pazienti trattati con icodestrina per due anni che il maltosio e le frazioni ad alto peso molecolare ritornano alla norma dopo 7-10 giorni dall'interruzione del

trattamento. Questi risultati suggeriscono che non c'è nell'organismo un compartimento dove queste sostanze si accumulano e supportano la tesi della sicurezza dell'impiego clinico. Oltre all'indicazione dell'uso dell'icodestrina nello scambio notturno al posto della soluzione ipertonica di glucosio, sono stati proposti altri impieghi clinici. Una delle principali cause di drop-out dalla CAPD è la perdita di ultrafiltrazione ed in particolare nei pazienti con membrana peritoneale molto permeabile è sovente difficile ottenere un buon bilancio dei liquidi. Inoltre negli episodi di peritonite, l'infiammazione causa un'alterata permeabilità con conseguente riassorbimento della soluzione dializzante. In queste situazioni esistono ormai numerose segnalazioni che l'icodestrina può essere efficacemente impiegata (36) ed è in grado, grazie alla sua azione, di estendere la sopravvivenza della tecnica peritoneale di parecchi mesi (37). Un'ulteriore indicazione per l'uso clinico dell'icodestrina è rappresentata dallo scambio diurno in quelle tecniche di APD che lo prevedono. In uno studio randomizzato su 38 pazienti in CCPD l'icodestrina ha aumentato significativamente l'ultrafiltrazione se comparata con il glucosio (38).

TAMPONI

Uno dei migliori risultati ottenuti con la CAPD è la correzione dell'acidosi metabolica presente nell'uremia ed il mantenimento di un soddisfacente equilibrio acido basico. Questo risultato è stabile nel tempo e non si osservano le fluttuazioni della bicarbonatemia tipiche del trattamento intermittente. Questo obiettivo viene raggiunto mediante l'aggiunta alla soluzione dializzante di una sostanza tampone in grado di controbilanciare la produzione acida metabolica altrimenti neutralizzata dalla funzione del rene nel soggetto normale. Storicamente il primo tampone utilizzato fu il bicarbonato (1) che tuttavia fu ben presto rimpiazzato dal lattato a causa della sua instabilità chimica. Infatti il bicarbonato precipita se viene sterilizzato assieme al calcio. Oltre al lattato anche l'acetato fu utilizzato prevalentemente per la CAPD nei primi anni 80. Anche questo tampone fu abbandonato non appena furono segnalati alcuni importanti effetti collaterali associati con il suo utilizzo come la riduzione dell'ultrafiltrazione e la possibile connessione con lo sviluppo della peritonite sclerosante.

LATTATO

Attualmente il lattato è l'unico tampone utilizzato su larga scala nel liquido peritoneale. La concentrazione di lattato nelle soluzioni standard è di 35 mmol/l. Tuttavia i pazienti in CAPD presentano in larga maggioranza una situazione di lieve acidosi metabolica. In uno studio cross-sectional su 75 pazienti trattati con questa soluzione solamente il 25% presentava una normalità dell'equilibrio acido base (39). Il problema è stato affrontato aumentando il contenuto di lattato a 40 mmol/L. Con le soluzioni a maggior contenuto di lattato l'acidosi è corretta in una percentuale maggiore di pazienti, tuttavia in circa il 50% dei casi persiste l'acidosi e in alcuni casi si riscontra una franca alcalosi metabolica (12). Il lattato può presentare alcuni effetti collaterali anche se non c'è una chiara evidenza che essi abbiano una rilevanza clinica. Questa sostanza è un potente vasodilatatore, ha un effetto deprimente sulla contrattilità cardiaca, riduce la pressione e può giocare un ruolo sul metabolismo lipidico. Esiste ormai una evidenza consolidata che le soluzioni per CAPD inibiscono le funzioni cellulari dei leucociti peritoneali ed hanno effetti deleteri sulla sopravvivenza delle cellule mesoteliali (40). Questi effetti (Tabella 2) sono attribuibili al basso pH, all'alta concentrazione di lattato e di glucosio delle soluzioni.

Tabella 2 FUNZIONI CELLULARI INFLUENZATE NEGATIVAMENTE DALLE SOLUZIONI COMMERCIALI CONTENENTI LATTATO	
Tipo Cellulare	Funzione
Polimorfonucleat	Produzione superossido Fagocitosi Killing batterico Respirazione Chemotassi pH intracellulare Livelli ATP intracellulari

	Polimerizzazione Vitalità
Mononucleati	Sintesi citochine Espressione RNA micitochine Vitalità
Cellule Mesoteliali	Livelli cellulari ATP Sintesi citochine Vitalità
Fibroblasti	Livelli ATP Rilascio LDH

BICARBONATO

Il tampone ideale per la dialisi peritoneale è il bicarbonato essendo il tampone fisiologico dell'organismo. Inoltre una soluzione con bicarbonato ha un pH neutro. Tuttavia, come accennato in precedenza, le soluzioni contenenti una miscela di bicarbonato, calcio e magnesio sono difficili da preparare, sterilizzare e conservare perché durante la sterilizzazione il calcio ed il magnesio precipitano come sali insolubili di carbonato. Il problema è stato risolto con una sacca a due compartimenti, uno per la soluzione contenente bicarbonato e l'altra per tutti gli altri sali (41). Il setto divisorio è provvisto di una valvola a frattura che consente di miscelare i due liquidi subito prima dell'uso ed evitare così la precipitazione. Varie formulazioni sono state studiate e proposte negli ultimi anni, alcune delle quali hanno già al loro attivo studi clinici a lungo termine con un consistente numero di pazienti. In particolare in uno studio multicentrico e randomizzato su 123 pazienti (42) una soluzione contenente 34 mmol/l di bicarbonato ha dimostrato di essere sicura, ben tollerata e di migliorare l'equilibrio acido-base dei pazienti trattati aumentando la bicarbonatemia nell'acidosi e diminuendola nell'alcalosi. Inoltre i pazienti sono migliorati dal punto di vista soggettivo soprattutto per la scomparsa del dolore addominale all'infusione della soluzione in quelli che ne erano affetti. Nonostante il miglioramento, una buona percentuale di pazienti non hanno raggiunto la normalità dell'equilibrio acido-base con questa soluzione, da qui la necessità di usare due tipi di soluzione a diversa concentrazione di bicarbonato. In uno studio interventzionale i pazienti con normale equilibrio acido-base o in alcalosi sono stati trattati con la soluzione con bicarbonato 34 mmol/l, mentre quelli in acidosi, con una nuova formulazione contenente 39 mmol/l di bicarbonato (43). Durante lo studio l'utilizzo delle due soluzioni è stato modulato a seconda dei valori della bicarbonatemia, eventualmente passando da una soluzione all'altra a seconda dei casi. Dopo 6 mesi la percentuale di pazienti con normalità dell'equilibrio acido-base è passata dal 23% al 62%. Oltre alla soluzione con puro bicarbonato è stata proposta anche una miscela contenente 25 mmol/l di bicarbonato e 15 mmol/l di lattato. Questa soluzione ha dimostrato di essere altrettanto efficace nella correzione dell'equilibrio acido-base (44) e di ridurre il dolore all'infusione (45). Gli studi sperimentali hanno dimostrato che queste soluzioni presentano una biocompatibilità superiore a quelle contenenti lattato (40). I risultati clinici e sperimentali portano quindi all'evidenza che il bicarbonato presenta alcuni importanti vantaggi rispetto alla soluzione convenzionale con lattato: è verosimile quindi che nel prossimo futuro il bicarbonato sostituirà il lattato come tampone nelle soluzioni per dialisi peritoneale.

BIBLIOGRAFIA

1. Boen ST. Kinetics of peritoneal dialysis. *Medicine* 1961; 40: 243.
2. Henderson LW. Peritoneal ultrafiltration dialysis. Enhanced urea transfer using hypertonic peritoneal dialysis fluid. *J Clin Invest* 1964; 45: 950.
3. Boen ST. History of peritoneal dialysis. In Nolph KD ed, *Peritoneal Dialysis*, Dordrecht. Kluwer Academic Publisher. 1989: 1.
4. Parker A, Nolph KD. Magnesium and calcium mass transfer during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Trans ASAIO* 1980; 26: 194.
5. Kwong MBL, Lee JSK, Chan MK. Transperitoneal calcium and magnesium transfer during an 8-hour dialysis. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 85.

6. Delmez JA, Fallon M, Bergfeld M, Gearing BN, Dougan C, Teitelbaum S. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and bone. *Kidney Int* 1986; 30: 379.
7. Davenport A, Goel S, MacKenzie JC. Audit of the use of calcium carbonate as phosphate binder in 100 patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 632.
8. Joffe P, Olsen F, Heaf J, Gammelgaard B, Pondephant J. Aluminium concentrations in serum, dialysate, urine and bone among patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1989; 32: 133.
9. Martis L, Serkes KD, Nolph KD. Calcium as a phosphate binder: is there a need to adjust peritoneal dialysate calcium concentration for patients using CaCO₃. *Perit Dial Int* 1989; 9: 325.
10. Weinreich T, Passlick-Deetjen J, Ritz E, collaborators of the peritoneal dialysis multicenter study group. Low dialysate calcium in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized controlled multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 452.
11. Beer J, Taylor D, Noonan K, Cunningham J. Rapid exacerbation of hyperparathyroidism in patients converted to low calcium dialysate without adequate calcium supplementation. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl 1): S30.
12. Nolph KD, Prowant B, Serkes KD et al. Multicentric evaluation of a new peritoneal dialysis solution with a high lactate and low magnesium concentration. *Perit Dial Bull* 1983; 3: 63.
13. Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A. Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1987; 32: 388.
14. Twardowski ZJ, Khanna R, Nolph KD. Osmotic agents and ultrafiltration in peritoneal dialysis. *Nephron* 1986; 42: 93.
15. Mistry CD, Mallick NP, Gokal R. Ultrafiltration with an isosmotic solution during long peritoneal dialysis exchanges. *Lancet* 1987; ii: 178.
16. Mistry CD, Gokal R. New osmotic agents for peritoneal dialysis: where we are and where we're going. *Semin Dial* 1991; 4: 9.
17. Mistry CD, Gokal R. A single daily overnight (12hr dwell) use of 7.5% glucose polymer (Mw 18,700; Mn 7,300) + 0.35% glucose solution: a 3-month study. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 443.
18. Nolph KD, Mactier RA, Khanna R, Twardowski ZJ, Moore H, McGary T. The kinetics of ultrafiltration during peritoneal dialysis: the role of lymphatics. *Kidney Int* 1987; 32: 219.
19. Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981; 19: 564.
20. Wieslander A, Linden T. Glucose degradation and cytotoxicity in PD fluids. *Peri Dial Int* 1996; 16 (Suppl 1): S114.
21. Miyata T, Iauhara Y, Sakai H, Kurokawa K. Carbonyl stress: increased carbonyl modification of tissue and cellular proteins in uremia. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl.2): S58.
22. Dobbie JW, Lloyd JK, Gall CA. Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD patients. In Khanna R, Nolph KD, Prowant P, Twardowski ZJ, Oreopoulos DG. editors, *Advances in continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Toronto, Peritoneal dialysis bulletin Inc. 1990:3
23. Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, Hasegawa T, Takazoe K, Katok N, Hayakawa H, Osaka N, Yamamoto H, Ogawa A, Kubo H, Shigematsu T, Sakai O, Horiuchi S: immunohistochemical detection of advanced glycosylation end products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* 1997; 51: 182-186
24. Dobbie JW, Anderson JD, Hind C: Long-term effects of peritoneal dialysis on peritoneal morphology. *Perit Dial Int* 1994; 14 (Suppl 3): S16-S20
25. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, Vonesh E, De Vecchi A, Scalarnogna A, Castelnovo C, Oreopoulos DG, Anderson GH, Bergstrom J, Dichiro J, Gentile D, Nissenon A, Sakhrani L, Brownjohn AM, Nolph KD, Prowant BF, Algrim CE, Martis L, Serkes KD. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: An international study. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 462.
26. Oreopoulos DG, Crassweller P, Katirtzoglou A, et al. Amino acids as an osmotic agent (instead of glucose) in continuous ambulatory peritoneal dialysis. In: Legrain M, editor. *Continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Amsterdam: Excerpta medica, 1980: 335.
27. Kopple JD, Bernard D, Messana J, Swartz R, Bergstrom J, Lindholm B, Lim V, Brunuri G, Leiserowitz M, Bier DM, Stegink LD, Martis L, Algrim C, Serkes KD, Vonesh E, Jones MR. Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int* 1995; 47: 1148
28. Faller B, Aparicio M, Faict D, De Vos C, De Precigout V, Larroumet N, Guiberteau R, Jones M, Peluso F. Clinical evaluation of an optimized 1.1% amino acid solution for peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1432.
29. Jones M, Hagen T, Boyle CA, et al. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 761
30. Plum J, Fuscholler A, Schoenicke G, Busch T, Erren C, Fieseler C, Kirchgessner J, Passlick-Deetjen J, Grabensee B. In vivo and in vitro effects of amino-acid-based and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solutions with regard to peritoneal transport and cytokines/prostanoids dialysate concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1652.
31. Alsop RM. History, chemical and pharmaceutical development of icodextrin. *Perit Dial Int* 1994; 14 (Suppl.2): S5.
32. Peers E, Gokal R. Icodextrin: overview of clinical experience. *Perit Dial Int* 1997; 17:22-83
33. Mistry CD, Gokal R, Peers EM, and the MIDAS study group. A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar Icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. *Kidney Int* 1994; 46: 496.
34. Wilkie Me, Brown CB. Polyglucose solutions in CAPD. *Perit Dial Int* 1997; 17 (Suppl 2):S47.
35. Davies DS. Kinetics of icodextrin. *Perit Dial Int*. 1994; 14 (Suppl 2):S45.
36. Gokal R, Mistry CD, Peers EM and the MIDAS study group. Peritonitis occurrence in a multicentre study of icodextrin and glucose in CAPD. *Perit Dial Int* 1995; 15: S226.

37. Wilkie ME, Plant MJ, Edwards L, Brown C. Icodextrin 7.5% dialysate solution (glucose polymer) in patients with ultrafiltration failure: extension of CAPD technique survival. *Perit Dial Int* 1997; 17: 84.
38. Posthuma N, ter Wee PM, Verbrugh HA, Oe PL, Peers E, Sayers J, Donker AJ. Icodextrin instead of glucose during the daytime dwell in CCPD increases ultrafiltration and 24-h dialysate creatinine clearance. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 550.
39. Feriani M. Buffers: Bicarbonate, lactate and pyruvate. *Kidney Int* 1996; 50 (Suppl 56):S75.
40. Coles GA, Williams JD, Topley N. Peritoneal inflammation and long-term changes in peritoneal structure and function. In *The textbook of peritoneal dialysis*. Capitolo 18. Gokal G, Khanna R, Krediet R, Nolph KD eds. Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 2000 pp 565-584
41. Feriani M, Biasioli S, Borin D, Fabris A, Ronco C, La Greca G. Bicarbonate solutions for peritoneal dialysis: a reality. *Int J Artif Organs* 1985, 8: 57.
42. Feriani M, Kirchgessner J, La Greca G, Passlick-Deetjen J, and the Bicarbonate CAPD Cooperative Group. A randomized multicenter long-term clinical study comparing a bicarbonate buffered CAPD solution with the standard lactate buffered CAPD solution. *Kidney Int* 1998; 54: 1731.
43. Feriani M, Passlick-Deetjen J, Jaeckle-Meyer I, La Greca G. Individualized bicarbonate concentrations in the peritoneal dialysis fluid to optimize acid-base status in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 195-202
44. Coles GA, Gokal R, Ogg C, Jani F, O'Donoghue DT, Cancarini GC, Maiorca R, Tranaeus A, Faict D, de Vos C. A randomized controlled trial of a bicarbonate and a bicarbonate/lactate containing dialysis solution in CAPD. *Perit Dial Int* 1997; 17: 48.
45. Mactier RA, Sprosen TS, Gokal R, Williams PF, Lindbergh M, Naik RB, Wrege U, Grontoft KC, Larsson R, Berglund J, Tranaeus AP, Faict D. Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney Int* 1998; 53: 1061