

Cinetica del sodio in dialisi peritoneale: dalla teoria alla pratica clinica

V. La Milia

Nefrologia e Dialisi, Ospedale A. Manzoni, Lecco

Sodium kinetics in peritoneal dialysis: From theory to clinical practice

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in dialysis patients. Among the main risk factors for CV mortality, hydro-saline retention is frequently observed in peritoneal dialysis (PD) patients, due to the transport mechanisms occurring within the peritoneal cavity. The analysis of sodium (Na) kinetics is a useful method to understand better the transport of fluids and solutes in PD. In the absence of peritoneal ultrafiltration (UF), Na removal by diffusion during a peritoneal dwell is extremely low. Therefore, to increase peritoneal Na removal, the attainment of peritoneal UF is a basic requisite; however, achieving this goal requires the use of solutions with hypertonic glucose concentrations. On the other hand, such a type of convective transport induces the transport of free-water, by aquaporin-1 channels located on the endothelial side of the peritoneal membrane; therefore, leading to a disproportionate removal of plasmatic water as compared with the removal of plasmatic Na (hyponatremic removal). PD solutions containing icodextrin at 7.5% concentration determine UF with a different mechanism (colloid-osmotic), without inducing any free-water transport. However, clinical studies have failed to show a benefit of icodextrin solution in reducing blood pressure (BP) values and increasing Na removal. Therefore, the use of PD solutions with low Na concentrations (102-120 mmol/L) has been recently proposed as another available therapeutic strategy to prevent the development and reduce the prevalence of hydro-saline retention and hypertension in PD patients. (G Ital Nefrol 2006; 23: 37-48)

KEY WORDS: Peritoneal membrane, Peritoneal sodium transport, Peritoneal free-water transport, Peritoneal glucose solution, Icodextrin

PAROLE CHIAVE: Membrana peritoneale, Trasporto peritoneale di sodio, Trasporto peritoneale di acqua libera, Soluzioni con glucosio, Icodestrina

Commento Editoriale

Il controllo della volemia è uno dei più importanti obiettivi delle tecniche dialitiche sia in emodialisi che in dialisi peritoneale.

Qui l'autore discute l'uso di soluzioni a bassa concentrazione di sodio come nuova opzione terapeutica per il controllo del volume e dell'ipertensione arteriosa in dialisi peritoneale.

Introduzione

La mortalità cardiovascolare è la principale causa di morte nei pazienti in trattamento dialitico (1). La capacità della Dialisi Peritoneale (DP) di provocare minori variazioni del volume extracellulare, delle concentrazioni elettroliti-

tiche, dell'equilibrio acido-base e l'assenza di una fistola artero-venosa, con conseguente assenza di circolo ipercinetico, dovrebbe rappresentare un vantaggio, rispetto all'emodialisi, per quanto riguarda morbilità e mortalità cardiovascolare. Sfortunatamente queste ultime non sono inferiori in DP rispetto all'Emodialisi nei primi anni di trattamento, anzi, a lungo termine, la DP sembra sfavorita (2, 3). I fattori che probabilmente annullano i vantaggi della DP determinando questo risultato inatteso sono: una maggiore trombofilia (4), la dislipidemia conseguente al continuo carico glucidico (5) e, soprattutto, uno stato di sovraccarico idro-salino cronico (6-8).

Sicuramente vi è una relazione fra sovraccarico idro-salino, ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare sinistra. Sia l'elevata prevalenza d'ipertensione arteriosa in DP (9) sia la ritenzione sodica predispongono, anche indipendentemente, all'ipertrofia ventricolare sinistra e alla mortalità

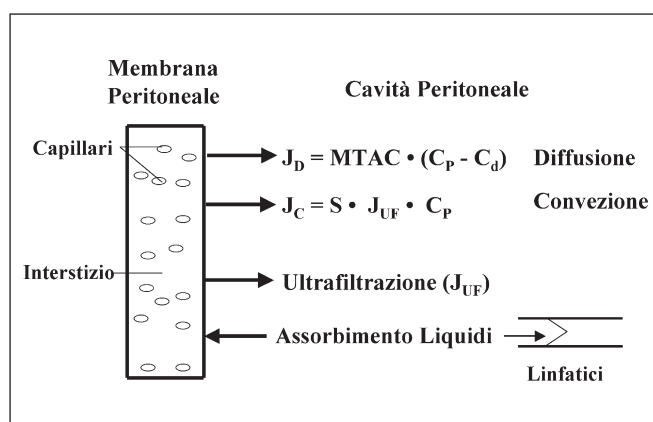


Fig. 1 - Rappresentazione schematica del trasporto di soluti e fluidi attraverso la membrana peritoneale.

J_D (mL/min) = trasporto diffusivo di un soluto; $MTAC$ (mL/min) = mass transfer area coefficient di un soluto; C_P (mmol/mL) = concentrazione del soluto nell'acqua plasmatica; C_D (mmol/mL) = concentrazione del soluto nel liquido di dialisi; J_C (mL/min) = trasporto convettivo di un soluto; S = coefficiente di sieving; J_{UF} (mL/min) = flusso di ultrafiltrazione peritoneale.

cardiovascolare (10), ed infatti, un'elevata rimozione di liquidi ed un'elevata rimozione di sodio (Na) sono fattori predittivi, indipendenti, di minore mortalità in DP (11).

Il sovraccarico idro-salino, in dialisi peritoneale, sembra aumentare con l'età dialitica sia per la riduzione della funzione renale residua che per le alterazioni della funzione della membrana peritoneale che determinano una ridotta o insufficiente ultrafiltrazione peritoneale (12).

Tuttavia è anche possibile che la DP possa, in qualche modo, predisporre alla ritenzione idro-salina. In presenza di una valida diuresi e con la stimolazione diuretica (saluretica) tale tendenza può essere attenuata ma con lo scemare della diuresi, con l'attenuarsi della risposta ai diuretici e con il danneggiamento della membrana peritoneale, la ritenzione idro-salina sarà ben presto evidente (ipertensione arteriosa, edemi declivi) (13).

Lo studio della cinetica del Na in dialisi peritoneale, pur nella sua apparente complessità, rappresenta uno strumento formidabile per la conoscenza della fisiopatologia della membrana peritoneale e tale studio può apportare dei notevoli miglioramenti nella gestione clinica dei pazienti sottoposti a tale trattamento dialitico.

Inoltre proprio lo studio del trasporto peritoneale del Na è stato alla base delle attuali teorie sul trasporto dei soluti in DP (teoria dei tre-pori) ed ha portato ad ipotizzare l'esistenza di particolari sistemi di trasporto, come quello mediato dall'aquaporina-1, che poi si sono rivelati reali.

Cinetica del Na in dialisi peritoneale

La rimozione di un soluto durante il trattamento dialitico peritoneale può avvenire mediante due tipi di trasporto: dif-

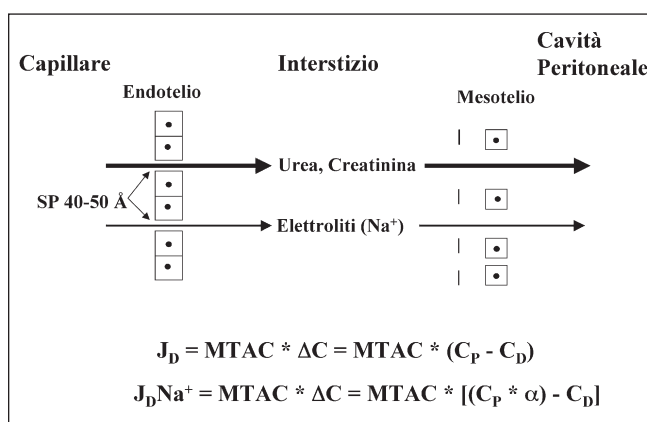


Fig. 2 - Trasporto diffusivo dei piccoli soluti non carichi e dei piccoli soluti carichi.

SP = (small pores) piccoli pori dell'endotelio; J_{DNa^+} = trasporto diffusivo di sodio; ΔC = gradiente di concentrazione di un soluto fra acqua plasmatica e dialisato; α = fattore Donnan (Vedi Figura 1 per le altre spiegazioni).

fusivo e convettivo (14).

Si ha inoltre la formazione di ultrafiltrato (UF) e, infine, il riassorbimento dei liquidi attraverso la stessa membrana peritoneale ed i vasi linfatici (Fig. 1) (15).

1) Trasporto diffusivo

Il trasporto diffusivo di un soluto (J_D) avviene in base al suo valore di *mass transfer area coefficient* (MTAC) quando esiste un gradiente di concentrazione (ΔC), tra plasma e dialisato, attraverso una membrana parzialmente o totalmente permeabile al soluto stesso:

$$J_D = MTAC \cdot \Delta C = MTAC \cdot (C_P - C_D)$$

Dove MTAC, semplificando, è la clearance (se nel dialisato è assente il soluto) o dialysance (se nel dialisato è presente il soluto) massimale di un soluto all'inizio del trattamento dialitico stesso, C_P è la concentrazione del soluto nell'acqua plasmatica e C_D è la concentrazione del soluto nel dialisato.

Il trasporto diffusivo dei piccoli soluti carichi positivamente, come il Na, è influenzato anche del fattore Donnan (α) cioè da quella frazione di ioni carichi che viene trattenuta dalle proteine plasmatiche e non è quindi disponibili per la diffusione (Fig. 2); essendo il valore del fattore Donnan, per i soluti carichi positivamente, inferiore all'unità (in genere viene considerato uguale a 0.96) (16) avremo una riduzione del gradiente di concentrazione (ΔC) con conseguente riduzione del trasporto diffusivo stesso:

$$J_{DNa^+} = MTAC \cdot \Delta C = MTAC \cdot [(C_P \cdot \alpha) - C_D]$$

La concentrazione di Na "attiva", cioè quella disponibile per la diffusione, è la quota ionizzata cioè la quota non legata agli ioni negativi (principalmente proteine e bicarbonato nel plasma e lattato o bicarbonato o altri tamponi nel liquido per dialisi peritoneale) e tale quota viene influenzata dal pH della soluzione in cui si trova in modo proporzional-

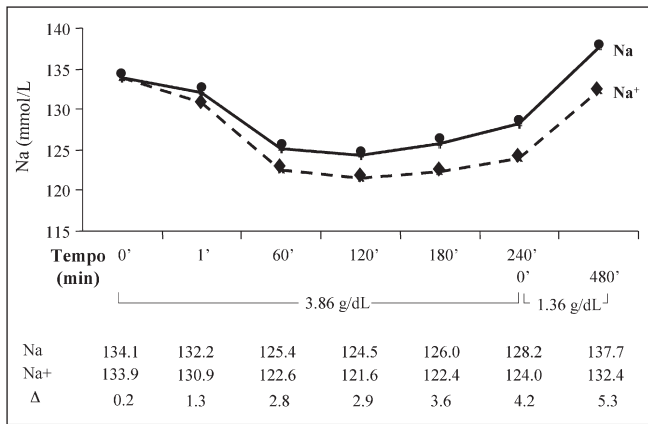


Fig. 3 - Concentrazioni di sodio totale (•Na), sodio ionizzato (♦ Na+) e loro differenza (Δ) nel liquido di dialisi durante uno scambio peritoneale di 4 ore con soluzione di glucosio al 3.86%, contenente lattato, e dopo una sosta notturna (night) di 8 ore con soluzione di glucosio al 1.36%, contenente lattato, in 44 pazienti in dialisi peritoneale. I dati sono espressi come media.

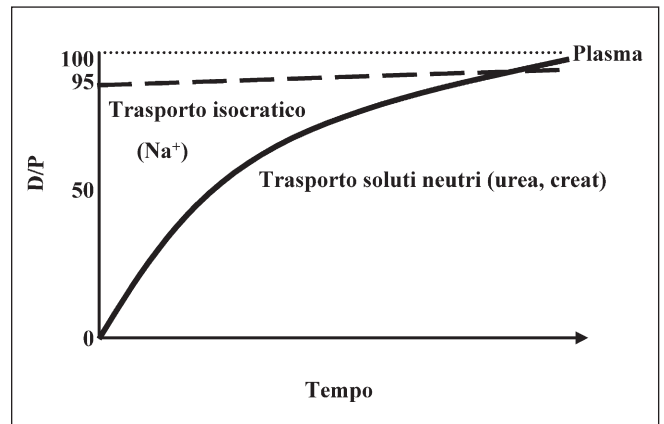


Fig. 4 - Gradienti di concentrazione (espressi come rapporto dialisato/plasma o D/P) per il trasporto diffusivo per i piccoli soluti (urea, creatinina, ecc.) e per il sodio, durante uno scambio di dialisi peritoneale.

TABELLA I - RAGGIO MOLECOLARE, MASS TRANSFER AREA COEFFICIENT (MTAC) TEORICO E MISURATO DEI PRINCIPALI PICCOLI SOLUTI PRESENTI NEL LIQUIDO DI DIALISI PERITONEALE

	Urea	Creatinina	Glucosio	Potassio	Sodio	Riferimento bibliografico
Raggio molecolare (Å)	1.8	3.0	3.66	2.0	2.3	
MTAC Teorica (mL/min)	20.79	11.01	8.40	18.33	15.45	
MTAC Misurata (mL/min)	18.1±3.5	12.4±3.9	9.6±3.7	13.6±4.3	4.6±2.6	19
"	18.0±0.9	11.5±1.0	-	16.4±1.5	8.3±1.1	20
"	23.7±3.0	10.0±1.4	9.4±2.0	-	7.6±1.5	21
"	-	-	-	-	4.2 (1.7-6.1)	22
"	26.8±6.9	10.5±4.0	11.0±2.5	14.2±5.2	4.5±2.1	23

I dati sono espressi come media ± deviazione standard o come mediana (range totale)

mente inverso (più è basso il pH e più elevata sarà la quota ionizzata del Na) (17). All'inizio di uno scambio in dialisi peritoneale, utilizzando le comuni soluzioni del commercio, a pH nettamente acido, il Na è quasi tutto dissociato nella sua forma attiva, inoltre la differenza fra quota totale di Na e la sua parte ionizzata è inferiore, per tutta la durata di un test di equilibratura peritoneale (PET) di 4 ore, a quella normalmente riscontrata nelle soluzioni per Emodialisi (4-5 mmol/L); il rapporto fra quota totale ed ionizzata del Na sarà simile a quella delle soluzioni per Emodialisi soltanto dopo circa 8 ore di sosta peritoneale (18).

La Figura 3 evidenzia che all'inizio di uno scambio di dialisi peritoneale, con soluzioni contenenti lattato ed a basso pH, la quota ionizzata di Na è uguale a quella del Na totale; durante il test, grazie all'aumento del pH, una piccola parte della quota ionizzata del sodio si complessa

(bicarbonato, lattato, ecc) e non è più immediatamente disponibile per la diffusione. Tuttavia, per quasi tutta la durata del test, la quota di sodio complessata è inferiore ai 4-5 mmol/L (come avviene in Emodialisi): ciò significa che una maggiore quota di Na nel liquido di dialisi partecipa allo scambio diffusivo riducendo così il gradiente di concentrazione (ΔC) fra plasma e dialisato.

Il MTAC per il Na è estremamente difficile da misurare, nonostante il suo piccolo raggio molecolare e la previsione teorica di valori prossimi a quello dei piccoli soluti non carichi (come urea, creatinina, glucosio, ecc.). Negli studi in cui è stato calcolato (Tab. I), il MTAC del Na è risultato nettamente inferiore sia a quello teorico che a quello degli altri piccoli soluti non carichi.

Infine, all'inizio di uno scambio di DP (Fig. 4) i piccoli soluti non carichi, come urea, creatinina, ecc., sono assenti

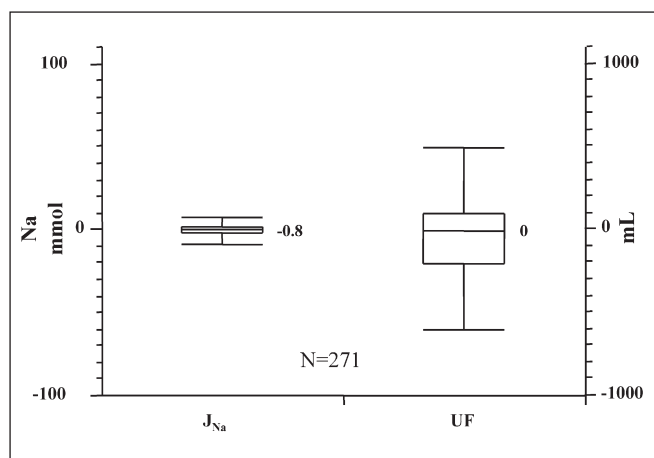


Fig. 5 - Rimozione diffusiva di sodio (J_{Na}) ed ultrafiltrazione (UF) in 271 scambi notturni di 8 ore con soluzione di glucosio al 1.36%. I dati sono espressi numericamente con la mediana. I Box Plots riassumono la distribuzione dei punti corrispondenti alle osservazioni; i margini inferiore e superiore indicano rispettivamente il 25° ed il 75° quantili, detti anche quartili e la loro differenza è il range interquartile; la linea orizzontale all'interno del box rappresenta la mediana del campione; le linee che si estendono oltre il box (whiskers) sono calcolati sommando al 75° quartile il prodotto $1.5 \times$ range interquartile e sottraendo al 25° quartile lo stesso prodotto.

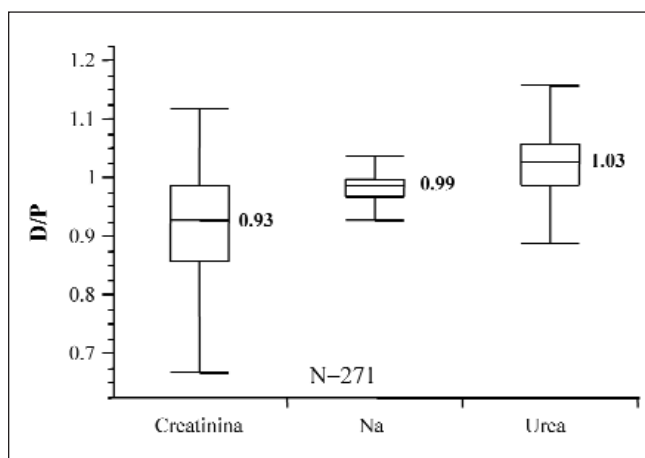


Fig. 6 - Rapporto dialisato/plasma (D/P) delle concentrazioni di alcuni piccoli soluti in 271 scambi notturni di 8 ore con soluzione di glucosio al 1.36%. Vedi Figura 5 per la spiegazione sulla rappresentazione dei dati.

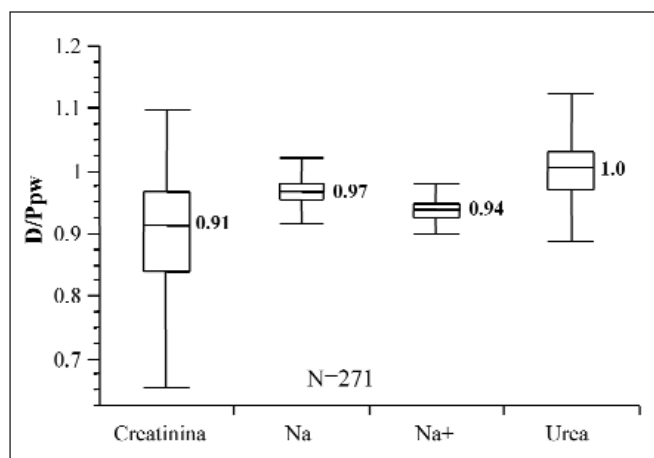


Fig. 7 - Rapporto dialisato/plasma corretto per l'acqua plasmatica (D/P_{pw}) delle concentrazioni di alcuni piccoli soluti in 271 scambi notturni di 8 ore con soluzione di glucosio al 1.36%. Vedi Figura 5 per la spiegazione sulla rappresentazione dei dati.

nel dialisato e, quindi, il trasporto diffusivo iniziale, avviene secondo un gradiente di concentrazione massimale; il Na è invece presente nel dialisato (con le formulazioni attualmente presenti in commercio), a concentrazioni pari al 92-95% di quelle dell'acqua plasmatica; per il Na avviene un trasporto diffusivo "isocratico" cioè a bassissimo gradiente di concentrazione.

Per tutti questi motivi il trasporto diffusivo del Na in DP è estremamente ridotto; infatti, per valori di Na nell'acqua

plasmatica e nel dialisato rispettivamente di 142 mmol/L e di 132 mmol/L e per valori medi di MTAC del Na di 6 mL/min, la rimozione diffusiva massima del Na è inferiore a 10 mmol durante uno scambio di 6 ore e, quindi in CAPD, inferiore a 40 mmol/die; cioè poco più di 1/3 dell'introduzione di Na con una dieta discretamente iposodica (100-120 mmol/die).

In un nostro studio (dati non pubblicati) abbiamo valutato il trasporto diffusivo del Na durante uno scambio notturno di 8 ore effettuato con soluzione contenente glucosio all'1.36%, per minimizzare il trasporto convettivo mediato dall'UF. Abbiamo effettuato 271 scambi notturni ottenendo valori di UF e di rimozione diffusiva di Na prossimi allo zero (Fig. 5). Inoltre abbiamo anche valutato il rapporto dialisato/plasma (D/P) dei principali soluti dopo la sosta notturna di 8 ore. Il D/P di un soluto esprime, in termini numerici, la capacità di un soluto ad equilibrarsi con il plasma: tanto più tale valore è prossimo all'unità e tanto più la concentrazione del soluto nel dialisato è simile a quella plasmatica. Dopo avere effettuato la correzione per l'acqua plasmatica il D/P_{Na} notturno risultava inferiore al D/P dell'urea e prossimo al fattore Donnan teorico (0.97 vs 0.96) (Fig. 6); se si considerava il Na ionizzato, sia nel dialisato sia nell'acqua plasmatica, si trovava un D/P_{Na} inferiore al fattore Donnan (Fig. 7). Questi dati dimostrano che la rimozione diffusiva di Na da parte della membrana peritoneale è molto scarsa e che, in assenza di una discreta funzione renale residua, per rimuovere Na è necessario utilizzare il trasporto convettivo, cioè associare un certo grado di ultrafiltrazione.

Test di verifica

1) In dialisi peritoneale, la rimozione diffusiva del sodio:

- È inversamente proporzionale al *mass transfer area coefficient* (MTAC) per il sodio
- Viene favorita dal fattore Donnan
- È direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione fra sodio dell'acqua plasmatica e del dialisato
- È circa 100 mmol durante una "sosta" di 6 ore in CAPD
- È favorita da un elevato gradiente di concentrazione fra sodio dell'acqua plasmatica e del dialisato.

2) Il pH acido delle comuni soluzioni per dialisi peritoneale:

- Favorisce la rimozione diffusiva del sodio
- Fa aumentare la quota ionizzata del sodio presente nella soluzione
- Fa ridurre la quota ionizzata del sodio presente nella soluzione
- Non influenza il trasporto del sodio
- Nessuna delle precedenti.

3) Il *mass transfer area coefficient* (MTAC) peritoneale del sodio:

- È molto più basso di quello teorico e di quello degli altri piccoli soluti
- È molto più alto di quello teorico e di quello degli altri piccoli soluti
- Non influenza il trasporto diffusivo del sodio
- Si può misurare facilmente
- È la misura del trasporto convettivo massimale del sodio.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

2) Trasporto convettivo

Il trasporto convettivo di un soluto (J_C) è invece determinato dal flusso di ultrafiltrato (J_{UF}) ed è proporzionale alla concentrazione del soluto nell'acqua plasmatica (C_P) e al coefficiente *sieving* (S):

$$J_C = S \cdot J_{UF} \cdot C_P$$

In realtà è più corretto utilizzare la concentrazione media del soluto nella membrana (C_m), al posto di C_P , anche se per ragioni di semplicità spesso C_m viene considerata come la media di C_P e di C_D .

S è il rapporto tra la concentrazione di un soluto nell'ultrafiltrato e la sua concentrazione nell'acqua plasmatica in assenza di diffusione. Per le membrane isoporose, S è uguale a $1-\sigma$, dove σ è il coefficiente di riflessione del soluto stesso da parte della membrana. Il coefficiente di riflessione (σ) è uguale a 1 quando una membrana ne impedisce totalmente il passaggio mentre è uguale a 0 quando la

membrana non oppone alcuna resistenza al suo passaggio.

La formula del trasporto convettivo potrà essere scritta come:

$$J_C = (1-\sigma) \cdot J_{UF} \cdot [(C_P+C_D)/2]$$

Tuttavia, come vedremo in seguito, la membrana peritoneale non è una struttura isoporosa e la teoria più accettata (teoria dei tre-pori) prevede l'esistenza di almeno 3 tipi di pori diversi.

Lo studio del trasporto convettivo da parte della membrana peritoneale ha rappresentato una pietra miliare per la conoscenza dei meccanismi di trasporto peritoneale.

Già in passato (24, 25) era stato ipotizzato e dimostrato che anche i piccoli soluti non carichi, come l'urea, avessero un coefficiente *sieving* inferiore all'unità cioè che venissero trasportati con l'ultrafiltrato, durante uno scambio con soluzione di glucosio ipertonica, ma a concentrazioni più basse rispetto alle sue concentrazioni nell'acqua plasmatica. Questa osservazione aveva portato a postulare un modello di trasporto peritoneale secondo il quale esistevano due barriere al trasporto peritoneale: una più "permissiva" per il trasporto diffusivo e una più "restrittiva" per il trasporto convettivo (26). La formulazione di una doppia barriera è anche alla base di modelli di trasporto peritoneale molto complessi come il "*distributed model*" formulato da Leypoldt (27).

Tuttavia è dallo studio del comportamento del Na nel dialisato, durante uno scambio ipertonico, che si sono avuti i maggiori progressi sulla conoscenza del trasporto peritoneale. Infatti durante uno scambio con glucosio ipertonico, ad esempio con una soluzione al 3.86% di glucosio, si ha una rapida riduzione della concentrazione di Na nel dialisato, soprattutto nelle prime due ore dall'inizio dello scambio peritoneale (Fig. 3). Tale riduzione della concentrazione di Na nel dialisato si verifica nonostante valori iniziali di Na nettamente inferiori a quelli dell'acqua plasmatica: per tale motivo la riduzione della concentrazione di Na nel dialisato non è spiegabile con un trasporto diffusivo di Na dal dialisato al plasma. Questo comportamento del Na ha portato alla formulazione di un modello che prevedeva l'esistenza di due pori sui capillari peritoneali da parte di Rippe e Stelin (28) che tuttavia non spiegava l'esistenza di valori estremamente bassi di coefficiente *sieving* per il Na da parte della membrana peritoneale. Proprio basandosi su questa discrepanza, i due ricercatori hanno proposto l'esistenza di un terzo poro, sempre a livello endoteliale dei capillari peritoneali, che permetteva il passaggio esclusivamente di acqua priva di soluti cioè acqua libera (29, 30). In seguito questo terzo poro è stato identificato nell'aquaporina-1 (31).

La teoria dei tre-pori, formulata grazie al comportamento del Na durante uno scambio ipertonico, rappresenta oggi il modello più accettato e più semplice per spiegare il trasporto a livello peritoneale (Fig. 8) (30).

Per ottenere l'UF peritoneale, e quindi il trasporto con-

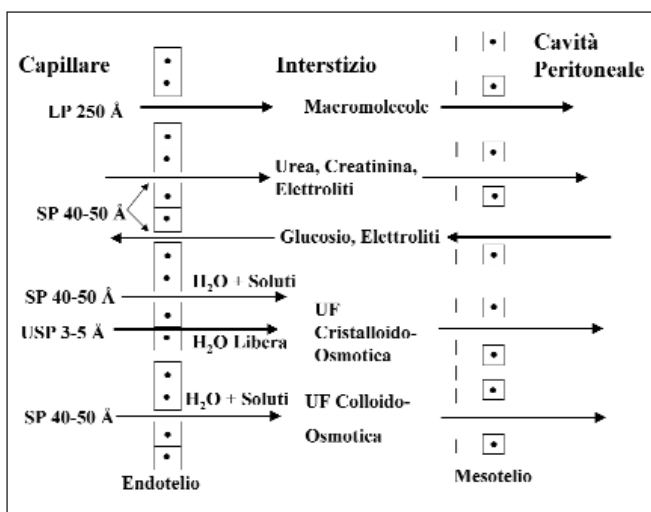


Fig. 8 - Teoria dei tre-pori: rappresentazione schematica del trasporto peritoneale dei piccoli soluti e dei fluidi.

Il mesotelio non sembra essere una barriera efficace per la diffusione dei piccoli soluti e gli scambi di essi avvengono prevalentemente a livello dell'endotelio dei capillari e nell'interstizio peritoneale.

A livello dell'endotelio dei capillari peritoneali sono presenti tre pori. I grandi pori (large pores, LP), con diametro di 250 Å, preposti al trasporto delle macromolecole; i piccoli pori (small pores, SP), con diametro di 40-50 Å, che sono i più numerosi (oltre il 90% di tutti i pori) preposti alla maggior parte del trasporto diffusivo e convettivo dei piccoli soluti non carichi e alla formazione dell'ultrafiltrazione (UF); i piccolissimi pori (ultra-small pores, USP), con diametro di 3-5 Å, che sono pori trans-cellulari, identificabili con i canali dell'aquaporina-1, che concorrono alla formazione dell'UF, quando sottoposti ad uno stimolo osmotico, mediante il passaggio di acqua priva di soluti cioè acqua libera.

L'UF si può anche formare con un meccanismo differente attraverso i SP quando esiste una forza colloide-osmotica all'interno della cavità peritoneale come nel caso di uno scambio con l'icodestrina al 7.5%: in questo caso non si avrà trasporto di acqua libera o quasi.

vettivo dei soluti, è necessario applicare una forza all'interno della cavità addominale che richiami acqua e soluti dal plasma. Attualmente, con le soluzioni disponibili in commercio, è possibile ottenere l'UF ed il trasporto convettivo dei soluti grazie a due tipi di forza osmotica: la cristalloide-osmotica, esercitata dalle soluzioni di glucosio che sono ipertoniche rispetto al plasma, e la colloide-osmotica esercitata dall'icodestrina, che è un polimero del glucosio ed ha un'osmolarità simile a quella plasmatica.

Il glucosio riesce a richiamare acqua e soluti dal plasma verso la cavità peritoneale grazie alla forza cristalloide-osmotica che esercita man mano che aumenta la sua concentrazione nel liquido di dialisi (Fig. 9). Tale capacità di generare UF è inversamente proporzionale al riassorbimento del glucosio cioè al suo MTAC: maggiore è il MTAC, maggiore sarà il riassorbimento di glucosio e minore sarà l'UF.

Il trasporto di liquidi verso e dalla cavità peritoneale avviene secondo la legge di Starling con le stesse modalità degli altri distretti capillari dell'organismo; l'unica diffe-

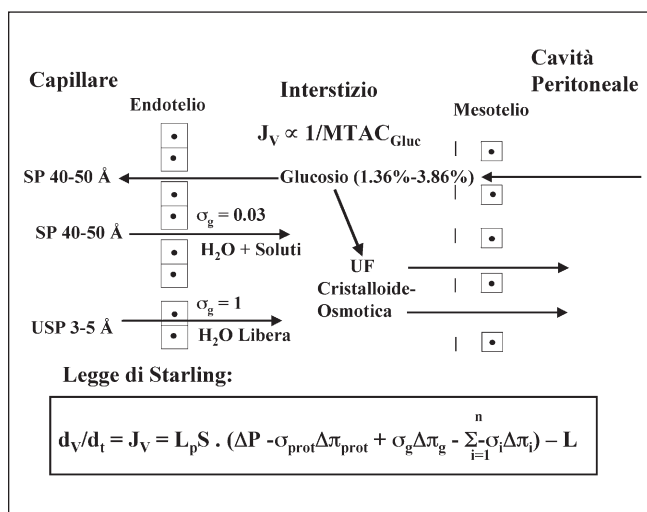


Fig. 9 - Teoria dei tre-pori: ultrafiltrazione (UF) da gradiente cristalloide-osmotico (glucosio) in dialisi peritoneale.

La variazione di volume del liquido (d_v/dt o J_v) all'interno della cavità peritoneale, è inversamente proporzionale al riassorbimento del glucosio e quindi inversamente proporzionale al mass transport area coefficient (MTAC) del glucosio stesso, ed è regolato dalla classica legge di Starling sul trasporto dei fluidi a livello capillare, con l'unica differenza che all'interno della cavità peritoneale è presente una soluzione osmoticamente attiva rappresentata dal glucosio.

$L_p S$ = coefficiente di permeabilità peritoneale (mL/min/mmHg) dove S è l'area di superficie peritoneale; ΔP = gradiente di pressione idrostatica transcappillare (mmHg); σ_{prot} = coefficiente di riflessione delle proteine plasmatiche; $\Delta\pi_{prot}$ = gradiente di pressione oncica transcappillare (mmHg); $\sigma_{prot}\Delta\pi_{prot}$ = gradiente di pressione oncica transcappillare "effettivo" (mmHg); σ_g = coefficiente di riflessione medio del glucosio da parte della membrana peritoneale, che è costituito dalla media di tutti i coefficienti di riflessione del glucosio attraverso i vari tipi di pori presenti sulla membrana peritoneale (nella figura sono indicati tali valori per i piccoli ed i piccolissimi pori); $\Delta\pi_g$ = gradiente di pressione osmotica ideale esercitato dal glucosio attraverso una membrana semipermeabile (attraverso la quale $\sigma_g = 1$) (mmHg); $\sigma_g\Delta\pi_g$ = gradiente di pressione osmotica "effettivo" esercitato dal glucosio (mmHg); il quarto termine dentro la parentesi indica la somma di tutti gli altri gradienti osmoticamente attivi attraverso la membrana peritoneale (in mmHg); L = flusso linfatico (mL/min).

Il prodotto $L_p S \cdot \sigma_g$ è la cosiddetta conduttanza osmotica della membrana peritoneale al glucosio (mL/min/mmHg) e rappresenta la capacità della membrana peritoneale a rispondere ad uno stimolo osmotico.

SP e USP sono, rispettivamente, i piccoli ed i piccolissimi pori dell'endotelio capillare peritoneale.

renza è la presenza della forza cristalloide-osmotica esercitata dal glucosio (32).

La capacità di generare UF da parte del glucosio dipende anche dal coefficiente di riflessione del glucosio (σ) che è notevolmente differente a livello dei piccoli pori (small pores) e a livello dei piccolissimi pori (ultra-small pores) o canali dell'aquaporina-1. I grandi pori (large pores) essendo del tutto permeabili al glucosio non partecipano nella genesi dell'UF. A livello dei piccoli pori σ ha un valore medio di 0.03 mentre a livello dei piccolissimi pori tale

TABELLA II - GRADIENTI PRESSORI (ΔP) ATTRAVERSO I PICCOLI PORI (SP) E I PICCOLISSIMI PORI (USP) DURANTE DIALISI PERITONEALE EFFETTUATA CON SOLUZIONI CONTENENTI GLUCOSIO (1.36%-3.86%).

	Capillari	Cavità Peritoneale	ΔP_{SP} (mmHg)	ΔP_{USP} (mmHg)
PI (mmHg)	17	8	9	9
$P\pi$ (mmHg)	21	0.1	-21	-21
Osm (mOsm/kg/H ₂ O)	305	347 (1.36%) 486 (3.86%)		
PCristMax (mmHg)		1.36% 3.86%	(347-305)•0.03•19.3=24 (486-305)•0.03•19.3=105	(347-305)•1•19.3=811 (486-305)•1•19.3=3493
$\Delta P_{maxNetta}$ (mmHg)		1.36% 3.86%	12 93	799 3481

PI = pressione idrostatica; $P\pi$ = pressione oncotica; Osm = osmolarità;

PCristMax = pressione osmotica cristalloide massima; $\Delta P_{maxNetta}$ = gradiente pressorio massimo netto; ΔP_{SP} = gradiente pressorio attraverso i piccoli pori; ΔP_{USP} = gradiente pressorio attraverso i piccolissimi pori.

I gradienti pressoriosi osmotici sono stati calcolati secondo la legge di van't Hoff secondo la quale 1 mOsm/kgH₂O esercita una pressione di 19.3 mmHg.

valore è uguale a 1. In termini pratici ciò significa che a livello dei piccoli pori il glucosio riesce a “passare” verso il sangue trovando una minima resistenza mentre a livello dei piccolissimi pori la resistenza è assoluta ed il glucosio “non passa” attraverso tali pori; ciò si traduce in una capacità pressoria osmotica massima attraverso i piccoli pori che è soltanto il 3% di quella esercitata, sempre da una identica concentrazione di glucosio, attraverso i piccolissimi pori. Nella Tabella II sono riportati i valori pressoriosi osmotici netti massimi esercitati da concentrazioni di glucosio al 1.36% e al 3.86% attraverso i piccoli pori e i piccolissimi pori (33): come si può vedere la pressione netta, esercitata da una soluzione contenente glucosio al 3.86%, attraverso i piccolissimi pori, è enorme.

Il valore di σ attraverso i due pori spiega, dal punto di vista teorico, come i piccolissimi pori, che rappresentano circa il 2% dell’intera popolazione dei pori presenti sulla membrana peritoneale, possano essere responsabili della formazione di circa il 45% dell’intera UF mentre i piccoli pori, che rappresentano oltre il 90% dell’intera popolazione di pori, concorrono per circa il 55% alla formazione di essa.

Una valutazione indiretta del trasporto di acqua libera viene fornita dal comportamento del D/P_{Na} , durante un PET con soluzione di glucosio al 3.86%: maggiore sarà la riduzione del D/P_{Na} , soprattutto durante le prime due ore del test, e maggiore sarà il trasporto di acqua libera. Il PET con soluzione di glucosio al 3.86% fornisce maggiori informazioni sull’entità dell’UF, rispetto al classico PET con soluzione di glucosio al 2.27% e aggiunge ulteriori informazioni sulla funzionalità peritoneale mediante il comportamento del D/P_{Na} . Recentemente è stato suggerito di utilizzare

tale test al posto del classico PET con soluzione di glucosio al 2.27% (33).

Sono stati segnalati dei pazienti con deficit isolato di trasporto dell’acqua libera (34), tuttavia la misura del trasporto di acqua libera è estremamente difficile da quantificare e spesso è stata effettuata, in modo semiquantitativo, indirettamente attraverso il comportamento del D/P_{Na} , durante uno scambio ipertonico (34).

Recentemente è stato messo a punto, sempre utilizzando la cinetica del Na, un test di equilibratura peritoneale di breve durata (60 minuti) (Mini-PET) con soluzione di glucosio al 3.86% (35): tale test analizza la prima parte di uno scambio con glucosio ipertonico in cui, come abbiamo visto, il trasporto diffusivo del Na è trascurabile mentre il trasporto di acqua libera è massimale. La rimozione di Na (J_{Na}) durante tale breve periodo sarà, praticamente, tutta dovuta al trasporto convettivo e, quindi, il rapporto fra J_{Na} e la concentrazione di Na nell’acqua plasmatica sarà uguale all’UF ottenuta attraverso i piccoli pori (UFSP) ($UFSP = J_{Na}/P_{Na}$): sottraendo quest’ultima all’UF totale (UFT) si ottiene il trasporto di acqua libera (UFUSP) ($UFUSP = UFT - UFSP$). Il Mini-PET è stato validato al computer come metodo estremamente semplice ed affidabile per misurare il trasporto di acqua libera (36) e tale metodica è stata applicata anche ai test di equilibratura peritoneale della durata di 4 ore dopo avere effettuato una correzione per la componente diffusiva del Na (37).

Il trasporto di acqua libera, con il Mini-PET, in 52 pazienti in DP è risultato pari al $46 \pm 18\%$ dell’UF totale (38); Questi dati confermano quelli di Schoenicke et al. secondo i quali il trasporto di acqua libera è il $42 \pm 12\%$

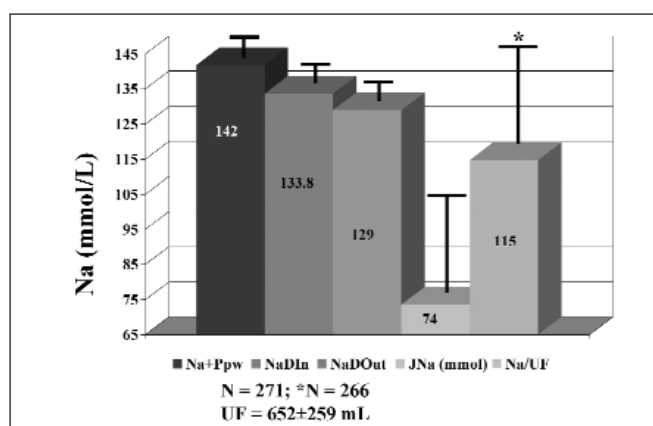


Fig. 10 - Concentrazioni di sodio nell'acqua plasmatica (Na+Ppw), nel dialisato fresco (NaDIn), nel dialisato drenato (NaDOut), nell'ultrafiltrato (UF) e rimozione di sodio (JNa) durante 271 test di equilibrizzazione peritoneale con soluzione di glucosio al 3.86%.

dell'UF totale e si correla con l'espressione peritoneale di aquaporina-1 (39). Nei pazienti in età pediatrica il trasporto di acqua libera può rappresentare fino al $83 \pm 6.4\%$ della UF totale (40).

La possibilità che l'espressione dell'aquaporina-1 possa essere indotta sia dall'esposizione al glucosio (41) sia a quella di dosi elevate di corticosteroidi (42) ha aperto nuove prospettive sulla possibile manipolazione farmacologica di tali pori.

In chiave finalistica, si può affermare che, senza la presenza dei piccolissimi pori, probabilmente la DP non avrebbe mai visto la luce in quanto i tentativi di ottenere UF peritoneale con concentrazioni anche molto elevate di glucosio avrebbe avuto come risultato una UF estremamente ridotta (poco più del 50% di quella realmente ottenibile e quasi nulla nei bambini).

L'altra faccia della medaglia è che durante uno scambio con soluzione di glucosio ipertonica (3.86%) si ottiene un elevato trasporto di acqua libera attraverso i piccolissimi pori o canali dell'aquaporina-1 che è responsabile della "diluizione" del Na nel dialisato, soprattutto nella prima parte dello scambio (Fig. 3). Per questo motivo, durante scambi con soluzioni ipertoniche, si ha una rimozione di acqua plasmatica superiore rispetto al suo contenuto sodico, cioè una UF iponatica. L'UF è tanto più iponatica quanto più si aumenta la concentrazione di glucosio o si riduce la durata della sosta peritoneale, come avviene nella DP automatizzata (APD).

Nella Figura 10 sono riportate i risultati di un nostro studio (dati non pubblicati) in cui sono evidenziate sia le concentrazioni di Na che la rimozione di Na e la sua concentrazione nell'UF durante 271 tests di equilibrizzazione peritoneale della durata di 4 ore effettuati con soluzioni contenenti glucosio ad una concentrazione al 3.86%. Nell'UF abbiamo riscontrato concentrazioni di

Na che sono di circa 30 mmol/L inferiori a quelle dell'acqua plasmatica. Una UF ottenuta in questo modo provoca una relativa Na ritenzione con conseguente incremento della natriemia che stimola la sete; il conseguente introito di liquidi annulla l'efficacia dell'UF ottenuta. In APD la rimozione di Na è inferiore poiché il breve tempo di sosta riduce il trasporto diffusivo del Na e produce una UF decisamente iponatica. La minore rimozione di Na dell'APD rispetto alla CAPD è stata chiaramente dimostrata anche clinicamente (43).

Test di verifica

1) L'ultrafiltrazione peritoneale ottenuta con soluzioni ipertoniche di glucosio (3.86%):

- Contiene la stessa percentuale di acqua e sodio del plasma
- Contiene, in proporzione, più acqua e meno sodio rispetto al plasma
- Contiene, in proporzione, più sodio e meno acqua rispetto al plasma
- È dovuta alla pressione colloidale-osmotica esercitata dal glucosio
- È direttamente proporzionale al MTAC del glucosio.

2) Il trasporto di acqua libera, durante uno scambio con soluzioni ipertoniche di glucosio, avviene:

- Attraverso i piccolissimi pori
- Attraverso i piccoli pori
- Attraverso tutti i pori
- Attraverso i grandi pori
- Nessuna delle precedenti.

3) L'ultrafiltrazione peritoneale con soluzioni ipertoniche di glucosio:

- È più iponatica man mano che si aumenta il tempo di sosta e si riduce la concentrazione di glucosio
- È più iponatica man mano che aumenta la concentrazione di glucosio e si riduce il tempo di sosta
- È sempre isonatica con l'acqua plasmatica
- Contiene più sodio e meno acqua rispetto al plasma
- Non determina trasporto di acqua libera.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Icodestrina

L'UF peritoneale è ottenibile, da qualche anno, anche con un meccanismo diverso da quello del glucosio. Infatti sfruttando le caratteristiche dell'icodestrina al 7.5%, un polimero del glucosio, ad elevato peso molecolare (16800 dalton), è possibile ottenere una UF con meccanismo colloidale-

TABELLA III - GRADIENTI PRESSORI (ΔP) ATTRAVERSO I PICCOLI PORI (SP) E I PICCOLISSIMI PORI (USP) DURANTE DIALISI PERITONEALE EFFETTUATA CON SOLUZIONI CONTENENTI ICODESTRINA AL 7.5% (SOLUZIONE MONODISPERSA CON PESO MOLECOLARE DI 16800 DALTON E COEFFICIENTE DI RIFLESSIONE, σ , PARI A 0.767).

	Capillari	Cavità Peritoneale	$\Delta PressSP$ (mmHg)	$\Delta PressUSP$ (mmHg)
PI (mmHg)	17	8	9	9
P π (mmHg)	21	66	45	65
Osm (mOsm/kg/H ₂ O)	305	285		
PCristMax (mmHg)			-12	-12
$\Delta PmaxNetta$ (mmHg)			42	62

Vedi Tabella II per la legenda.

osmotico cioè simile a quello esercitato dall'albumina nel plasma (Fig. 11). L'UF avviene attraverso i piccoli pori e contiene quindi acqua e soluti, compreso il Na; essendo l'osmolarità della soluzione con icodestrina, addirittura, inferiore a quella plasmatica, non avviene un trasporto di acqua libera attraverso i piccolissimi pori o canali dell'aquaporina-1 o, meglio, questo equivale solamente al 3% dell'UF totale (Tab. III). Di conseguenza non c'è un effetto *sieving* per il Na e le concentrazioni di Na nel dialisato non sono diluite come avviene, invece, durante il trasporto con glucosio ipertonico; la rimozione di Na con l'UF non è quindi marcatamente iponatrice anche se la concentrazione di Na nel dialisato difficilmente si avvicina a quella nell'acqua plasmatica per quanto detto sul trasporto diffusivo del Na. Inoltre per il suo lento assorbimento (anche attraverso i vasi linfatici) (44) e per il suo elevato coefficiente di riflessione ($\sigma = 0.767$) ci sarà una UF lenta ma prolungata nel tempo.

L'icodestrina sembra rappresentare, dunque, la soluzione ideale per ottenere una UF peritoneale più fisiologica rispetto a quella ottenibile con il glucosio ipertonico. Esistono tuttavia dei problemi che inficiano in parte tali vantaggi dell'icodestrina.

Il primo è che l'icodestrina può essere utilizzata soltanto durante un solo scambio peritoneale sia in CAPD che in APD per evitare l'accumulo dei suoi metaboliti nel plasma e nei tessuti (44).

Il secondo problema è che l'icodestrina determina una iponatremia diluizionale, sin dal primo scambio, che persiste per molte ore dopo la completa sospensione dell'icodestrina stessa. La riduzione della natriemia, che ha un andamento speculare all'assorbimento dell'icodestrina nel plasma, può essere di discreta entità (4-8 mmol/L) ed è dovuta all'iperosmolarità sierica causata dall'accumulo di icodestrina e dei suoi metaboliti nel plasma (44).

La riduzione della natriemia provoca una riduzione del già ridotto, gradiente di concentrazione fra acqua plasmati-

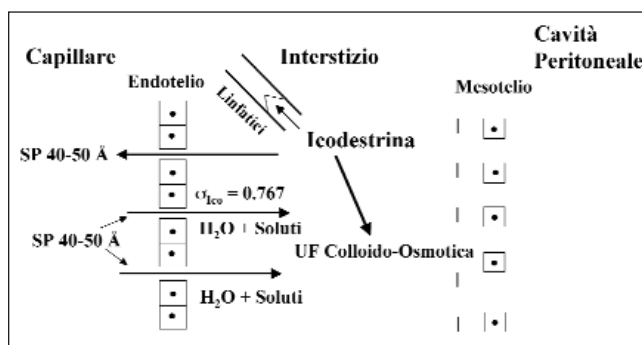


Fig. 11 - Teoria dei tre-pori: ultrafiltrazione (UF) da gradiente colloidale-osmotico (icodestrina) in dialisi peritoneale. Vedi Figura 9 per la legenda.

ca e dialisato, con conseguente ulteriore riduzione del trasporto diffusivo del Na, non soltanto durante lo scambio con l'icodestrina ma anche durante gli altri scambi nel corso della giornata.

Probabilmente è per quest'ultimo motivo che in alcuni recenti studi prospettici, randomizzati e controllati, non si è notato un aumento marcato della rimozione di Na nonostante un discreto incremento dell'UF (45) e non si è ottenuto la riduzione della pressione arteriosa (46-49).

Soluzioni per DP a ridotto contenuto di Na

Per tutti i motivi suddetti vi è stato, recentemente, un rinnovato interesse sulle soluzioni per DP a bassa (120 mmol/L) o a bassissima (98-102 mmol/L) concentrazione di Na (50), soprattutto per pazienti con ridotta o assente funzione renale residua e nei casi in cui la membrana peritoneale evidenzia una ridotta capacità di UF.

Le soluzioni a bassa concentrazione di Na rimuovono

una maggior quantità di Na, nonostante una minore UF rispetto alle soluzioni standard ($Na=132$ mmol/L) (20, 21), grazie al maggior gradiente diffusivo fra acqua plasmatica e dialisato.

Da un punto di vista clinico, le soluzioni a ridotta concentrazione sodica hanno ridotto la pressione arteriosa e la ritenzione idro-salina in studi eseguiti su pochi pazienti (51, 52).

In uno studio recente, in 7 pazienti anurici, con ridotta UF peritoneale, tutti (tranne uno) in trattamento con icodestrina, l'introduzione di un singolo scambio con 102 mmol/L di Na ha incrementato la rimozione di Na, ha ridotto la pressione arteriosa media e ha ridotto il volume extracellulare (53).

Sia la teoria che gli studi clinici sostengono l'opportunità di ridurre la concentrazione di Na nelle soluzioni di DP soprattutto in APD.

In teoria è necessario utilizzare soluzioni a più basso contenuto di sodio in APD rispetto alla CAPD; oltretutto in APD vi è la possibilità, miscelando le sacche a diverso contenuto di sodio e glucosio, di "personalizzare" il trattamento dialitico peritoneale. Naturalmente le soluzioni a basso o a bassissimo contenuto di sodio possono essere utili anche nei pazienti in CAPD con ritenzione idro-salina e/o ipertensione arteriosa quando le altre misure terapeutiche si dimostrano inefficaci.

Tuttavia, l'indicazione definitiva all'utilizzo delle soluzioni a basso contenuto di sodio potrà venire solo da studi controllati.

La sopravvivenza della DP come valida metodica dialitica dipende dalla nostra capacità di modularla in modo da permettere una riduzione dei fattori di rischio per la morbilità e mortalità dei pazienti in trattamento dialitico. Tra tali fattori di rischio sicuramente c'è la ritenzione idro-salina.

L'armamentario clinico a nostra disposizione, come la corretta prescrizione di una dieta iposodica, l'uso appropriato dei diuretici dell'ansa (furosemide), a dosi adeguate, nei pazienti con funzione renale residua, la corretta prescrizione delle concentrazioni di glucosio e dei tempi di sosta peritoneale, l'uso oculato dell'icodestrina ed, infine, la possibilità di potere usare (in un futuro, si spera, molto prossimo) soluzioni a basse concentrazioni di Na, ci può permettere non soltanto di ridurre la ritenzione idro-salina e l'ipertensione arteriosa in atto, ma, soprattutto, di prevenirle.

Test di verifica

1) Le soluzioni per dialisi peritoneale contenenti icodestrina al 7.5%:

- Hanno un'osmolarità molto più elevata rispetto al plasma
- Generano una ultrafiltrazione attraverso i piccolissimi pori

- Non generano, o quasi, trasporto di acqua libera
- Generano l'ultrafiltrazione attraverso una forza cristalloide-osmotica
- Hanno un basso peso molecolare.

2) Le soluzioni per dialisi peritoneale contenenti icodestrina al 7.5%:

- Permettono di ottenere un'elevatissima rimozione diffusiva del sodio
- Riducono quasi sempre la pressione arteriosa nei pazienti ipertesi in dialisi peritoneale
- Provocano una discreta iponatremia
- Provocano ipernatremia
- Non provocano mai alterazioni elettrolitiche plasmatiche.

3) Le soluzioni a basso contenuto di sodio per dialisi peritoneale:

- Aumentano la rimozione diffusiva del sodio
- Aumentano l'ultrafiltrazione a parità di concentrazioni di glucosio nelle soluzioni
- Non sono indicate nei pazienti ipertesi in dialisi peritoneale
- Aumentano la rimozione convettiva del sodio
- Hanno, in genere, una concentrazione di sodio di 50 mmol/L.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riassunto

La mortalità cardiovascolare è la principale causa di mortalità dei pazienti in trattamento dialitico. Fra i principali fattori di rischio per la mortalità cardiovascolare vi è la ritenzione idro-salina. La dialisi peritoneale (DP), a causa dei meccanismi di trasporto che avvengono nella cavità peritoneale, sembra predisporre alla ritenzione idro-salina.

Lo studio della cinetica del sodio (Na) in è un mezzo molto utile per la comprensione dei trasporti dei soluti e dei fluidi in DP.

In assenza di ultrafiltrazione (UF) peritoneale, la rimozione diffusiva di Na è estremamente ridotta. La rimozione di Na si può incrementare mediante l'UF peritoneale grazie al trasporto convettivo del Na. Le soluzioni di glucosio ipertoniche, utilizzate per ottenere l'UF, inducono però anche un trasporto di acqua libera, con conseguente maggiore rimozione di acqua plasmatica rispetto al Na plasmatico (rimozione iponatica).

Le soluzioni contenenti icodestrina al 7.5% riescono ad ottenere l'UF con meccanismo differente. Tuttavia alcuni studi recenti non hanno evidenziato un beneficio dell'icodestrina nel ridurre i valori di pressione arteriosa e nell'aumentare la rimozione di Na.

Per tale motivo, recentemente, è stato riproposto l'utilizzo di soluzioni a basse concentrazioni di Na (102-120 mmol/L) per aumentare la rimozione di Na.

L'uso delle soluzioni a basse concentrazioni di Na si aggiunge all'armamentario clinico a nostra disposizione al fine di prevenire e ridurre la prevalenza di ritenzione idrosalina e di ipertensione arteriosa nei pazienti in DP.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Vincenzo La Milia

Nefrologia e Dialisi

Ospedale A. Manzoni

Via Dell'Eremo, 9/11

23900 Lecco

e-mail: v.lamilia@ospedale.lecco.it

Bibliografia

1. US Renal Data System: USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004.
2. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Survival and development of cardiovascular disease by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2411-7.
3. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, For the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group. Hemodialysis and peritoneal dialysis comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: Analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2851-60.
4. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA. Dialysis modality and the risk of allograft thrombosis in adult renal transplant recipients. *Kidney Int* 1999; 55: 1952-60.
5. Hufnagel G, Michel C, Vrtovnik F, Queffeuilou G, Kossari N, Mignon F. Effects of atorvastatin on dyslipidaemia in uraemic patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000.
6. Plum J, Schoenicke G, Kleophas W, et al. Comparison of body fluid distribution between chronic haemodialysis and peritoneal dialysis patients as assessed by biophysical and biochemical methods. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 2378-85.
7. Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1459-64.
8. K. Takeda, Nakamoto M, Hirakata H, Baba M, Kubo M, Fujishima M. Disadvantage of long-term CAPD for preserving cardiac performance: An echocardiographic study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 482-7.
9. Cocchi R, Degli Espositi E, Fabbri A, et al. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1536-40.
10. Schmieder RE, Messerl FH. Hypertension and the heart. *J Human Hypertens* 2000; 14: 597-604.
11. Ates K, Nergizoglu G, Keven K, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 767-76.
12. Konings CJAM, Kooman JP, Schonck M, et al. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 797-803.
13. Margetts PJ, Churchill DN. Acquired ultrafiltration dysfunction in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2787-94.
14. Krediet RT. Peritoneal anatomy and physiology during peritoneal dialysis, in *Replacement of Renal Function by Dialysis*, edited by Hörl WH, Koch KM, Lindsay RM, Ronco C, Winchester JF, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2004, pp 115-55.
15. Leypoldt JK. Solute transport across the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl): S84-91.
16. Gotch FA, Evans MC, Keen ML. Measurement of the effective dialyser Na diffusion gradient *in vitro* and *in vivo*. *Trans Am Soc Artif Organs* 1983; 31: 354-8.
17. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, et al. Spurious estimations of sodium removal during CAPD when [Na]⁺ is measured by Na electrode methodology. *Kidney Int* 2000; 58: 2194-9.
18. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, et al. Sodium removal and sodium concentration during peritoneal dialysis: effects of three methods of sodium measurement. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1849-55.
19. Heimburger O, Waniewski J, Werynski A, Lindholm B. A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1320-32.
20. Imholz AL, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT. Fluid and solute transport in CAPD patients using ultralow sodium dialysate. *Kidney Int* 1994; 46: 333-40.
21. Leypoldt JK, Charney DI, Cheung AK, Naprestek CL, Akin BH, Shockley TR. Ultrafiltration and solute kinetics using low sodium peritoneal dialysate. *Kidney Int* 1995; 48: 1959-66.
22. Graff J, Fugleberg S, Brahm J, Fogh-Andersen N. Transperitoneal transport of sodium during hypertonic peritoneal dialysis. *Clin Phys* 1996; 16: 31-9.
23. Waniewski J, Werynski A, Heimburger O, Lindholm B. Simple models for description of small-solute transport in peritoneal dialysis. *Blood Purif* 1991; 9: 129-41.
24. Henderson LW. Peritoneal ultrafiltration dialysis: Enhanced urea transfer using hypertonic peritoneal dialysis fluid. *J Clin Invest* 1966; 45: 950-5.
25. Rubin J, Klein E, Bower JD. Investigation of the net sieving coefficient of the peritoneal membrane during peritoneal dialysis. *ASAIO J* 1982; 3: 140-6.
26. Leypoldt JK, Parker HR, Frigon RP, Henderson LW. Molecular size dependence of peritoneal transport. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 207-16.
27. Leypoldt JK, Henderson LW. The effect of convection on bidirectional peritoneal solute transport: Predictions from a distributed model. *Ann Biomed Eng* 1992; 20: 463-80.
28. Rippe B, Stelin G. Simulations of peritoneal solute transport during CAPD. Application of two-pore formalism. *Kidney Int* 1989; 35: 1234-44.
29. Rippe B, Stelin G, Haraldsson B. Computer simulations of peritoneal fluid transport in CAPD. *Kidney Int* 1991; 40: 315-25.
30. Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl 2): S35-8.
31. Agre P, Preston GM, Smith BL, et al. Aquaporin CHIP: The archetypal molecular water channel. *Am J Physiol* 1993; 265: F463-F476.
32. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to three-pore model. *Perit Dial Int* 2004; 24: 10-27.
33. Krediet RT, Lindholm B, Rippe B. Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl 4): S22-42.
34. Ho-Dac-Pannekeet MM, Atasever B, Struijk DG, Krediet RT.

- Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 144-50.
35. La Milia V, Crepaldi M, Di Filippo S, Bacchini G, Locatelli F. Fast-fast peritoneal equilibration test (FAST-FAST-PET): a simple method for peritoneal hydraulic permeability study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl): S17-8.
 36. Venturoli D, Rippe B. Validation by computer simulation of two indirect methods for quantification of free water transport in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2005; 25: 77-84.
 37. Smit W, Struijk DG, Ho-Dac-Pannekeet MM, Krediet RT. Quantification of free water transport in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2004; 66: 849-54.
 38. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, et al. Mini-PET: A simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 840-6.
 39. Schoenicke G, Diamant R, Donner A, Roehrborn A, Grabensee B, Plum J. Histochemical distribution and expression of aquaporin 1 in the peritoneum of patients undergoing peritoneal dialysis: relation to peritoneal transport. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 146-54.
 40. Rusthoven E, Krediet RT, Willems HL, Monnens LAH, Schroder CH. Peritoneal transport characteristics with glucose polymer-based dialysis fluid in children. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2940-7.
 41. Lai KN, Li FK, Lan HY, et al. Expression of aquaporin-1 in human peritoneal mesothelial cells and its upregulation by glucose in vitro. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1036-45.
 42. Stoenoiu MS, Verkaeren C, Debaix H, et al. Corticosteroids induce expression of aquaporin-1 and increase transcellular water transport in rat peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 555-65.
 43. Rodriguez-Carmona A, Perez Fontan M. Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22: 705-13.
 44. Moberly JB, Mujais S, Gehr T, et al. Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62 (Suppl): S23-33.
 45. Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, et al. Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: Results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2338-44.
 46. Plum J, Gentile S, Verger C, et al. Efficacy and safety of a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 862-71.
 47. Konings CJAM, Kooman JP, Schonck M, et al. Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: A randomized study. *Kidney Int* 2003; 63: 1556-63.
 48. Wolfson M, Piraino B, Hamburger RJ, Morton AR for the Icodextrin Study Group. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1055-65.
 49. Finkelstein F, Healy H, Abu-Alfa A, et al, on behalf of the Icodextrin High Transporter Trial Group. Superiority of icodextrin compared with 4.25% dextrose for peritoneal ultrafiltration. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 546-54.
 50. Khandelwal M, Oreopoulos DG. Is there a need for low sodium dialysis solution for peritoneal dialysis patients? *Adv Perit Dial* 2004; 20: 156-62.
 51. Nakayama M, Kawaguchi Y, Yokoyama K, et al. Anti-hypertensive effect of low Na concentration (120 mEq/l) solution for CAPD patients. *Clin Nephrol* 1994; 41: 357-63.
 52. Nakayama M, Yokoyama K, Kubo H, et al. The effect of ultra-low sodium dialysate in CAPD. A kinetic and clinical analysis. *Clin Nephrol* 1996; 45: 188-93.
 53. Vrtovnik F, Hufnagel G, Michel C, et al. Low sodium dialysate (LNa, 102 mEq/l) improves blood pressure control and water and sodium balance on the long term in peritoneal dialysis (PD) patients with ultrafiltration failure (UFF). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 4): S777.