

## LE SOLUZIONI BIOCOMPATIBILI PER DIALISI PERITONEALE HANNO UN IMPATTO CLINICO?

**M. Feriani**

Reparto di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Umberto I, Mestre (VE)

### **Biocompatible peritoneal dialysis fluids: do they have clinical impact?**

*The bioincompatibility of conventional peritoneal dialysis fluid may be responsible for short- and long-term damage to the peritoneal membrane. New, more biocompatible fluids are now commercially available and convincing results have been obtained in surrogate markers for the viability and function of peritoneal resident cells. However, these fluids have not yet proved to have clinical effects such as better preservation of peritoneal membrane morphology and function. Several randomized studies have recently demonstrated clinically relevant systemic benefits, including improvement or preservation of the residual renal function and a decrease in serum AGE levels. In addition, a retrospective observational study has suggested better patient survival with the use of biocompatible peritoneal dialysis fluid as compared with conventional fluid. These achievements still have to be considered preliminary; however, they may eventually result in the adoption of the new fluids as the gold standard for peritoneal dialysis. (G Ital Nefrol 2007; 24: 320-6)*

### **KEY WORDS:**

Peritoneal dialysis, Peritoneal dialysis fluid, Biocompatibility, Glucose degradation products, Residual renal function, Patient survival

### **PAROLE CHIAVE:**

Dialisi peritoneale, Soluzioni di dialisi, Biocompatibilità, Prodotti di degradazione del glucosio, Funzione renale residua, Sopravvivenza del paziente

### ✉ **Indirizzo degli Autori:**

Dr. Mariano Feriani  
Reparto di Nefrologia e Dialisi  
Ospedale Umberto I  
Via Circonvallazione, 50  
30174 Mestre (VE)  
e-mail: mferiani@goldnet.it

### **INTRODUZIONE**

Il liquido peritoneale utilizzato per gli scambi dialitici è il motore del sistema dialitico peritoneale, infatti, la sua composizione in termini di tipo di sostanze utilizzate e concentrazione delle stesse determina la clinica del paziente. Inoltre il liquido è la sola componente non inerte del sistema dialitico che prende diretto contatto ed interagisce con l'organismo. Inizialmente l'attenzione dei ricercatori venne posta prevalentemente sugli effetti clinici determinati dalla composizione della soluzione dialitica e solo successivamente si compresero anche quelli della interazione tra liquido e membrana biologica che si manifestano non solo a livello locale ma anche sistemico.

Negli ultimi 20 anni, accertato sperimentalmente che il basso pH, l'alta concentrazione di lattato e soprattutto di glucosio presenti nella soluzione peritoneale convenzionale sono responsabili di profonde alterazioni della struttura della membrana, di riposte

funzionali abnormi da parte delle cellule residenti peritoneali e di una inibizione dei meccanismi immunitari locali, si sono proposte delle alternative che garantissero una maggior biocompatibilità del liquido (1). Inizialmente le variazioni del liquido avevano come scopo ancora un beneficio clinico, gli aminoacidi per migliorare la nutrizione (2), il bicarbonato per correggere meglio l'acidosi (3) e l'icodestrina per aumentare la rimozione di fluidi (4), ma successivamente queste proposte acquisirono ulteriori indicazioni grazie alla dimostrazione della loro superiore biocompatibilità nei confronti della soluzione convenzionale, tanto che adesso questa proprietà ha assunto agli occhi della comunità nefrologica un'importanza preponderante rispetto alle indicazioni iniziali.

C'è unanime consenso, supportato da una abbondante letteratura, che le nuove soluzioni dialitiche *in vitro* e nell'animale da esperimento siano in grado di ridurre l'infiammazione e tutte le conseguenze da essa

derivate causate dalla soluzione convenzionale (1). Quello che ancora non è evidente, o del tutto provato, sono i benefici clinici che ciò dovrebbe comportare. A questo proposito le Linee Guida Europee (*European Best Practice Guidelines*, EBPG) sono particolarmente prudenti, e pur consigliando le nuove soluzioni come il *golden standard* per la dialisi peritoneale, tuttavia lasciano ancora spazio alle soluzioni convenzionali sottolineando, in pratica, che l'evidenza dei benefici non è ancora tale da giustificare gli aumentati costi economici che le nuove soluzioni in genere comportano (5).

### FATTORI DI TOSSICITÀ E RISOLUZIONE

Si ritiene attualmente che in una graduazione di tossicità delle componenti delle soluzioni peritoneali il primo posto spetta largamente ai prodotti di degradazione del glucosio (GDP's) che si formano quando il glucosio è sterilizzato a caldo in un ambiente con un pH non sufficientemente acido (6). La Figura 1 evidenzia tale relazione in rapporto al 3-desossiglucosone considerata una delle specie più reattive di questa famiglia di molecole. In soluzione esistono due forme steriche di glucosio, quella ad anello chiusa, che ne rappresenta la maggior parte, e piccolissime quote della forma aperta che presenta un gruppo aldeidico, altamente reattivo scoperto. In presenza di stress fisici come il calore e/o la presenza di sostanze catalitiche, questa forma aldeidica può reagire con il gruppo amminico delle proteine formando una base di Schiff precursore dei prodotti di glicazione delle proteine (AGE's) oppure, rompendosi, trasformarsi in numerosi sottoprodotti, appunto i GDP's, a loro volta ancora più instabili e reattivi, che stimolano la produzione degli AGE's delle proteine e dei lipidi (Fig. 2). Queste complesse reazioni chimiche sono anche tempo-dipendenti e la loro concentrazione aumenta durante lo stoccaggio della soluzione, dando al liquido peritoneale, soprattutto a quello più ipertonico, la tipica colorazione giallo carico (7). Il fenomeno della produzione dei GDP's è detto caramellizzazione del glucosio e viene largamente utilizzato nella preparazione industriale e famigliare dei dolci.

Il problema principale è dunque quello di trovare la soluzione tecnologica più adatta che consenta di produrre un liquido con la minor presenza di questi prodotti. Idealmente, con la sterilizzazione a freddo si potrebbe ottenere il massimo risultato. Tuttavia la sterilizzazione per filtrazione, se pure sicura e non complessa in laboratorio, presenta delle difficoltà tecniche ed economiche quasi insormontabili per una produzione industriale ed in aggiunta la farmacopea, vieta

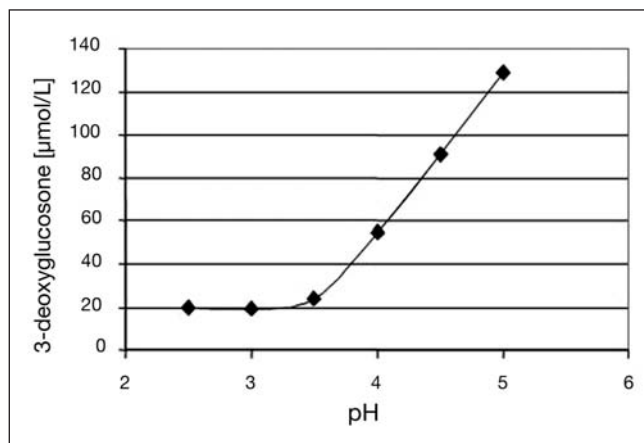


Fig. 1 - Relazione tra la formazione dei prodotti di degradazione del glucosio (3-desossiglucosone) e pH di sterilizzazione del glucosio in soluzione.

questo tipo di procedura per gli iniettabili.

D'altra parte, abbassare "tout court" il pH della soluzione dialitica non è possibile: il pH di 5-5.5 della soluzione convenzionale è già il pH più basso tollerabile senza danni macroscopici delle cellule residenti peritoneali. Infatti, per la soluzione convenzionale un pH così lontano dal fisiologico 7.4 rappresenta già un compromesso tra necessità chimiche di stabilità del glucosio ed effetti sulla membrana biologica.

Il problema è stato in larga parte risolto utilizzando una sacca compartimentata che consente di sterilizzare il glucosio a parte in un ambiente molto acido e quindi minimizzando gli effetti dello stress calorico ed il resto della soluzione in un ambiente a pH più fisiologico. Al momento dell'uso le due camere della sacca vengono messe in comunicazione da un dispositivo che ne consente il mescolamento e l'omogeneizzazione del pH finale che risulta più elevato di quello della soluzione convenzionale. In questo modo si rimuovono due fattori di bioincompatibilità del liquido e cioè i GDP's e il pH acido. Questo progresso tecnologico ha radici lontane, infatti, la prima proposta di questo genere, praticamente identica alle proposte attuali, era stata avanzata nel 1985 dal nostro gruppo per risolvere il problema della stabilità del bicarbonato in una sacca preformata (3).

Tutte le sacche compartimentate attualmente in commercio, indipendentemente dalla loro composizione elettrolitica, hanno queste caratteristiche di maggior biocompatibilità, quelle contenenti il bicarbonato avendo in aggiunta il vantaggio di aver eliminato un terzo fattore di bioincompatibilità e cioè il lattato.

Le soluzioni biocompatibili per dialisi peritoneale hanno un impatto clinico?

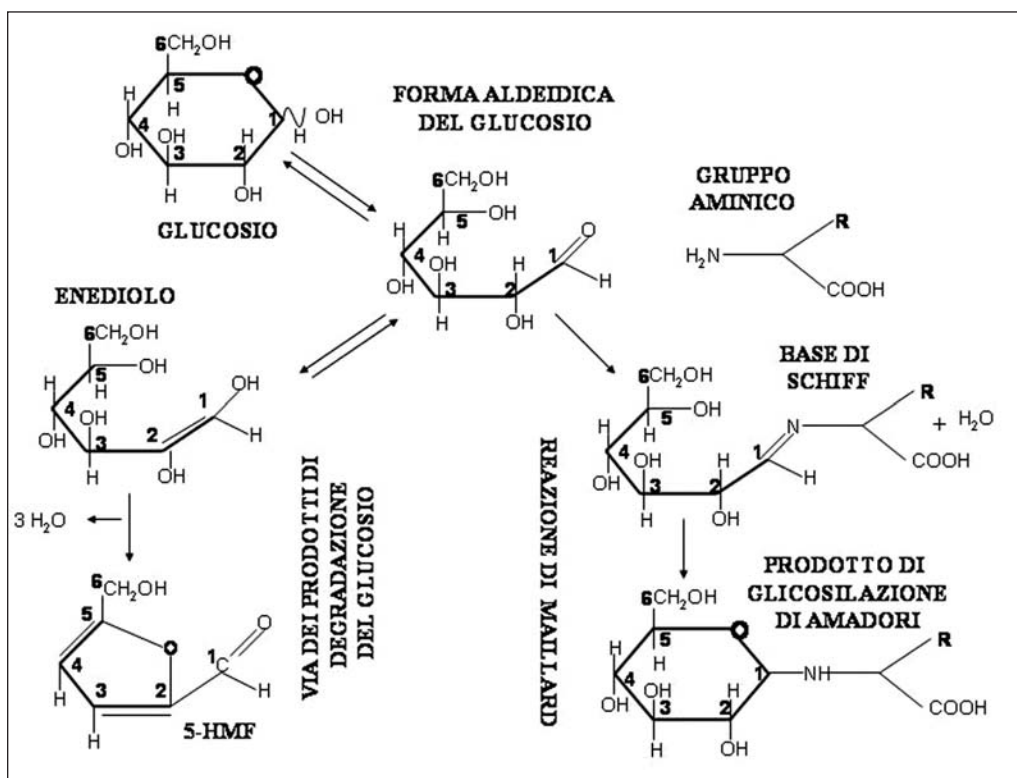


Fig. 2 - Destino metabolico della forma aldeidica del glucosio.

### TEST DI VERIFICA

1) Qual è attualmente considerato il singolo fattore più bioincompatibile presente nella soluzione dialitica peritoneale convenzionale?

- Il pH acido
- L'alta concentrazione di lattato
- I prodotti di degradazione del glucosio
- L'alta osmolarità della soluzione
- I plastificanti della sacca.

2) Quali sono le soluzioni attualmente in commercio considerate biocompatibili?

- Glucosio in sacca compartimentata con tampone lattato
- Glucosio in sacca compartimentata con tampone bicarbonato
- Aminoacidi
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

3) Perché si formano i prodotti di degradazione del glucosio?

- Agenti fisici come il calore aprono l'anello del glucosio rendendolo instabile
- Agenti chimici presenti in soluzione interferiscono con la conservazione del glucosio

c. I plastificanti del contenitore interagiscono con il glucosio e le proteine

d. Gli AGE's presenti in cavità interagiscono con il glucosio e lo rendono instabile

e. L'urea rimossa interagisce con il glucosio e lo rende instabile.

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

### EFFETTI CLINICI DELLE SOLUZIONI BIOCAMPATIBILI

Dato per accertato che le soluzioni biocompatibili hanno alle spalle una solida e consistente letteratura che dimostra senza ombra di dubbio i loro benefici sui sistemi *in vitro*, sull'animale da esperimento e sui sistemi *ex vivo*, la domanda che si pone il clinico è se questi benefici si riverberano anche sul paziente *in toto*. Non c'è dubbio che queste soluzioni siano in grado di modificare nel paziente alcuni parametri che vengono considerati indicatori di benessere della membrana peritoneale come l'incremento del CA 125 e la riduzione del-

l'acido ialuronico nell'effluente dialitico (8-12). In effetti, l'ipotesi che le soluzioni biocompatibili siano effettivamente in grado di preservare nel lungo periodo la membrana peritoneale e quindi ritardare la fibrosi peritoneale con le conseguenze cliniche a tutti note, dello sviluppo dell'iperpermeabilità con riduzione dell'ultrafiltrazione e peggioramento del bilancio dei fluidi, non ha ancora avuto una conferma valida e scientificamente provata. Studi sono in corso a questo proposito ma troppi fattori oltre alla biocompatibilità sono in gioco per poter ottenere dei risultati convincenti in breve tempo, primo tra tutti gli effetti delle peritoniti sulla morfologia peritoneale, ma poi, a seguire, il breve tempo che molti pazienti passano con il trattamento peritoneale a causa del *dropout* elevato di questa metodica. Forse il preservare la membrana peritoneale non è una priorità nel trattamento dialitico peritoneale. Le indicazioni stesse all'uso della metodica e la corretta pratica clinica prevedono che la dialisi peritoneale sia un trattamento ponte verso il trapianto nei pazienti relativamente giovani e verso l'emodialisi nel momento in cui la funzione renale residua sia esaurita. Nei pazienti più anziani e con comorbidità più severe molto spesso l'*exitus* interviene prima che cessi la funzione renale residua e un ulteriore gruppo di pazienti abbandona la peritoneale per problemi tecnici legati all'accesso, alla *compliance* del bilancio dei fluidi e alla peritonite. Ecco quindi che preservare la membrana peritoneale è un vantaggio solo per quei pazienti che possono rimanere nella metodica per un periodo prolungato.

Abbastanza recentemente tuttavia sono emerse delle segnalazioni che sembrano suggerire effetti sistemici molto interessanti superando quindi ancora una volta le indicazioni di pura pertinenza locale e che si possono riassumere nel seguente elenco:

- 1) preservazione della funzione renale residua;
- 2) riduzione degli AGE's circolanti sistemici;
- 3) aumento della sopravvivenza del paziente.

### **PRESERVAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE RESIDUA**

La prima segnalazione di un effetto positivo sulla funzione renale residua della soluzione a basso contenuto di GDP's e lattato come tampone, proviene da uno studio multicentrico randomizzato in *crossover*, l'*Eurobalance* (10). Durante il periodo in cui i pazienti erano trattati con la nuova soluzione, la *clearance* renale della creatinina era significativamente maggiore rispetto a quello durante il quale era usata la soluzione convenzionale senza variazione della *clearance* peritoneale. È interessante notare che nel gruppo trattato prima con la soluzione controllo e poi con quella biocompatibile (gruppo 1), invece dell'aspettata diminuzione tempo-dipendente, la *clearance* renale aumen-

tò, sia pure di poco ed in modo non significativo. Nel gruppo trattato prima con la soluzione in studio (gruppo 2), la *clearance* renale diminuì significativamente dopo il passaggio al trattamento convenzionale. Questi dati indicano chiaramente un miglioramento della funzione renale residua ad opera della soluzione biocompatibile.

La *clearance* renale dell'urea fu significativamente maggiore nel gruppo trattato con la soluzione in studio in tutti e due i gruppi di pazienti. Dal momento che la *clearance* peritoneale dell'urea non cambiò, si verificò per il  $Kt/v$  totale lo stesso fenomeno già visto in precedenza per la *clearance* della creatinina e cioè un aumento non significativo nel gruppo 1 (stabilità) e una caduta nel gruppo 2. Anche la diuresi residua si comportò nell'identico modo.

Inaspettatamente anche il D/P creatinina aumentò e diminuì l'ultrafiltrazione durante il periodo di trattamento con la nuova soluzione. La diminuzione dell'ultrafiltrazione fu compensata dall'aumento del volume urinario dal momento che non fu possibile dimostrare alcun segno clinico di iperidratazione come l'aumento di peso e della pressione arteriosa o del numero di antipertensivi in terapia. Questo fenomeno è difficile da interpretare: mentre sembra assai improbabile che dipenda da un aumento del flusso di perfusione ematica o da una neoangiogenesi, si può ipotizzare che sia dovuto ad un aumento dei capillari perfusi e/o da un aumento della superficie mesoteliale rigenerata dal contatto con un liquido biocompatibile come in qualche modo indicato dall'aumento del Ca 125 nell'effluente. In un piccolo gruppo di pazienti aurici non ci furono variazioni di permeabilità della membrana peritoneale.

Questo studio ha aperto la strada alla valutazione dell'effetto delle soluzioni biocompatibili sulla funzione renale residua, altre osservazioni si sono aggiunte, eseguite con liquidi di diversa composizione, ma tutti con la caratteristica di avere una bassa concentrazione di GDP's. I risultati sono a volte contraddittori (12) a volte analoghi a quello dell'*Eurobalance* (13), mentre, studi in corso si propongono di chiarire alcuni aspetti ancora controversi e non completamente chiariti.

### **RIDUZIONE DEGLI AGE'S CIRCOLANTI**

Gli AGE's sono considerati responsabili di una parte consistente della tossicità uremica, sono aumentati nell'uremia e il trattamento dialitico non corregge questa situazione. Non c'è consenso se i pazienti in dialisi peritoneale rispetto a quelli in emodialisi abbiano concentrazioni ematiche superiori (14), è certo comunque che potenzialmente i GDP's, composti carbonilici, sono potenti attivatori delle reazioni chimiche che portano alla formazione degli AGE's, tanto che è stato coniato

il termine di stress carbonilico per indicare il principale fattore di rischio per la loro produzione. Non c'è dubbio che le soluzioni dialitiche peritoneali contengano una consistente quantità di GDP's, quando vengono infuse, ma nell'effluente sono praticamente scomparse (15). Questo fenomeno può essere spiegato con l'ulteriore degradazione e catabolismo dei GDP's nella cavità peritoneale durante la sosta, con l'interazione e l'incorporazione nelle proteine presenti nella cavità peritoneale, con l'interazione e la scomparsa nelle cellule peritoneali ed infine con l'assorbimento nella circolazione sistemica. Ovviamente tutte queste vie metaboliche possono essere contemporaneamente presenti e contribuire alla scomparsa dei GDP's dalla cavità peritoneale. Ma mentre le prime possibilità riguardano la tossicità locale, ampiamente dimostrata dalla neoangiogenesi e dai processi microinfiammatori mediati dal NF- $\kappa$ B e/o dalle chinasi proteiche, l'ultima possibilità solleva l'ipotesi della tossicità sistemica della soluzione peritoneale. In uno studio a medio termine (8 settimane) randomizzato ed in crossover su un piccolo numero di pazienti e appositamente disegnato per valutare il destino dei GDP's è stato dimostrato che gli AGE's circolanti diminuivano, quando i pazienti erano trattati con le soluzioni biocompatibili (15). Questa osservazione è stata confermata nell'*Eurobalance* (10), dove, con metodologie analitiche differenti, con soluzioni a basso contenuto di GDP's diverse dalle precedenti e in un numero di pazienti superiore e trattato per più tempo, si verificava lo stesso fenomeno. Si è giunti quindi all'evidenza che i livelli ematici di AGE's nei pazienti in dialisi peritoneale sono direttamente correlati con i livelli di GDP's presenti nella soluzione dialitica. Una possibile spiegazione alternativa è che l'inferiore funzione renale residua dei pazienti, quando trattati con la soluzione convenzionale fosse responsabile dell'accumulo degli AGE's, tuttavia non fu trovata una correlazione tra le variazioni della concentrazioni degli AGE's e le variazioni della funzione renale residua.

#### AUMENTO DELLA SOPRAVVIVENZA DEL PAZIENTE

L'ultimo esame da superare per ogni nuova terapia è l'*hard outcome* per eccellenza cioè la sopravvivenza del paziente. Le soluzioni biocompatibili partono da premesse interessanti, foriere di buoni risultati anche in questo campo. Infatti, la funzione renale residua è il parametro clinico più strettamente correlato con la sopravvivenza del paziente in dialisi peritoneale. Grandi registri e ampi studi osservazionali retrospettivi o prospettici hanno dimostrato una superiorità della sopravvivenza in peritoneale rispetto all'emodialisi nei primi anni di trattamento, quando la funzione renale residua è ancora presente, differenza che diminuisce

fino ad invertirsi quando questa tende a diminuire fino a cessare (16, 17). Migliore bilancio dei fluidi e depurazione di sostanze non rimuovibili con il trattamento sostitutivo sono i due principali fattori che sono considerati essere alla base di questo effetto.

Il legame tra mortalità cardiovascolare e infiammazione e ossidazione è ormai assodato da tempo e il ruolo degli AGE's a questo proposito è estremamente importante e ben delineato.

Le soluzioni dialitiche esercitano un effetto positivo su tutti e due questi aspetti. Tuttavia gli studi di sopravvivenza sono difficili da realizzare, richiedono molto tempo per l'osservazione ed un numero importante di pazienti. Potremo forse aspettarci dei risultati convincenti tra qualche tempo quando, e se, le soluzioni biocompatibili saranno utilizzate in una più larga parte della popolazione dialitica. Attualmente esiste già un recente studio Coreano, che, pur con i limiti dovuti alla retrospettività, sembra indicare differenze di sopravvivenza tra pazienti trattati con soluzioni biocompatibili nei confronti di quelli trattati con soluzioni convenzionali (18). Su un *database* di 2000 pazienti incidenti in dialisi peritoneale ne furono analizzati 611 che avevano iniziato il trattamento dialitico con le soluzioni biocompatibili e 551 con quelle convenzionali. Le due popolazioni presentavano una lieve ma significativa differenza di età a favore della nuova soluzione ( $55.38 \pm 13.4$  vs  $56.97 \pm 13.9$ ) e negli 83 Centri dialisi considerati era diverso l'impatto della percentuale tra le due soluzioni. Inoltre, circa un terzo dei pazienti trattati inizialmente con la soluzione convenzionale erano successivamente trasferiti a quella biocompatibile e quindi l'analisi presentata era distinta in ITT (*intention to treat*) e in AT (*as treated*). In tutte due le analisi, il rischio relativo era significativamente inferiore per la soluzione biocompatibile sia all'analisi univariata che a quella multivariata. Nessuna differenza invece era riscontrata per quanto riguarda gli episodi di peritonite e il *dropout* della tecnica.

#### TEST DI VERIFICA

##### 4) Le soluzioni biocompatibili:

- a. Aumentano l'ultrafiltrazione
- b. Aumentano la *clearance* peritoneale dell'urea e della creatinina
- c. Migliorano il bilancio dei fluidi
- d. Preservano la funzione renale residua
- e. Aumentano la rimozione del sodio.

##### 5) Nei pazienti in dialisi peritoneale:

- a. I GDP's sono rimossi dalla soluzione dialitica
- b. Gli AGE's circolanti correlano con il contenuto di GDP's della soluzione

- c. I GDP's contenuti nella soluzione non producono AGE's nel dialisato durante la sosta
  - d. I GDP's circolanti sono meno reattivi nei pazienti in dialisi peritoneale rispetto a quelli in emodialisi
  - e. Le soluzioni dialitiche non influenzano i livelli circolanti di AGE's.
- 6) L'uso di soluzioni peritoneali biocompatibili:**
- a. Riduce il numero delle peritoniti
  - b. Migliora la sopravvivenza della tecnica
  - c. Riduce la pressione arteriosa
  - d. Impedisce la formazione del biofilm sul catetere
  - e. Migliora la sopravvivenza del paziente.

## CONCLUSIONI

Le soluzioni biocompatibili, forse in modo frammentario e non ancora completo, hanno dimostrato di poter fornire dei vantaggi clinici al paziente in dialisi peritoneale, al di là della consolidata evidenza sui vantaggi "locali" nell'omeostasi della cavità peritoneale. Certamente questi vantaggi non sono eclatanti ed immediati; siamo abituati da molti anni a considerare come normale per i pazienti in dialisi peritoneale una certa sopravvivenza, un certo tipo di fisiologia del trasporto dei fluidi e dei soluti, una certa frequenza di complicanze ed è forse difficile che le nuove soluzioni riescano a cambiare situazioni già consolidate da

tempo. È possibile invece che quando larghe porzioni di nuovi pazienti saranno trattati con queste nuove soluzioni lo scenario peritoneale possa cambiare e dunque potremmo dover rivedere il nostro attuale concetto di "normalità".

## RIASSUNTO

*È ben noto che la soluzione dialitica peritoneale convenzionale ha un impatto negativo sulle cellule peritoneali residenti e sulle loro funzioni. Questi effetti sono considerati determinanti per lo sviluppo di alterazioni morfologiche e funzionali della membrana peritoneale. Tra i fattori identificati di tossicità i maggiori responsabili sembrano essere i prodotti di degradazione del glucosio che si formano durante la sterilizzazione a caldo della soluzione. Le sacche a doppio comparto hanno consentito di ridurre notevolmente questa problematica essendo in grado di migliorare alcuni parametri di biocompatibilità. Tuttavia non è ancora dimostrato clinicamente che le nuove soluzioni peritoneali siano in grado di preservare più a lungo la membrana peritoneale. Recentemente alcuni studi randomizzati hanno prospettato che queste soluzioni abbiano degli effetti sistemici clinicamente rilevanti oltre a quelli locali già noti e cioè il miglioramento o la conservazione della funzione renale residua dei pazienti in dialisi peritoneale ed una riduzione delle concentrazioni ematiche degli AGE's. Uno studio retrospettivo di sopravvivenza ha anche osservato un vantaggio di queste soluzioni rispetto a quelle convenzionali. Se confermati, questi risultati potrebbero aprire la strada all'affermazione delle soluzioni biocompatibili come il golden standard del trattamento dialitico peritoneale.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Coles GA, Williams JD, Topley N. Peritoneal inflammation and long-term changes in peritoneal structure and function. In: Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD, ed. Textbook of Peritoneal dialysis, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000; 565-84.
2. Oreopoulos DG, Marliiss E, Anderson, et al. Nutritional aspects of CAPD and the potential use of amino acid containing dialysis solutions. Perit Dial Bull 1983; 3: 10-3.
3. 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: 57-8.
4. Mistry CD, Gokal R, Mallick NP. Glucose polymer as an osmotic agent in CAPD. In: Maher JF, Winchester JF, ed. Frontiers in peritoneal dialysis, New York: Field, Rich and Associates, Inc., 1986: 241-8.
5. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, et al. EBP Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 5 Peritoneal Dialysis solutions. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: ix16-20.
6. Wieslander AP, Deppisch R, Svensson E, Forsback G, Speidel R, Rippe B. In vitro biocompatibility of a heat sterilized, low-toxic, and less acidic fluid for peritoneal dialysis. Perit Dial Int 1995; 15: 158-64.
7. Henderson IS, Couper IA, Lumsden A. The effect of shelf-life of peritoneal dialysis fluid on ultrafiltration in CAPD. In: La Greca G, Chiamonte S, Fabris A, Feriani M, Ronco C, ed. Peritoneal dialysis, Milano: Wichtig editore, 1986; 85-6.
8. Rippe B, Simonsen O, Heimbürger O, et al. Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. Kidney Int 2001; 59: 348-57.
9. Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, et al. Bicarbonate/lactate based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen 125 and decreases hyaluronic acid levels. Kidney Int 2001; 59: 1529-38.
10. Williams JD, Topley N, Craig KJ, et al. The Euro-Balance Trial: The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. Kidney Int 2004; 66: 408-18.

*Le soluzioni biocompatibili per dialisi peritoneale hanno un impatto clinico?*

---

11. Haas S, Schitt CP, Arbeiter K, et al. Improved acidosis correction and recovery of mesothelial cell mass with neutral-pH bicarbonate dialysis solution among children undergoing automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2632-8.
12. Szeto CC, Chow KM, Lam CW, et al. Clinical biocompatibility of a neutral peritoneal dialysis solution with minimal glucose-degradation products. A 1-year randomized control trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 552-9.
13. Montenegro J, Saracco RM, Martinez IM, Munoz RI, Ocharan JJ, Valladares E. Long-term clinical experience with pure bicarbonate peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 2006; 26: 89-94.
14. Ateshkadi A, Johnson CA, Founds HW, Zimmerman SW. Serum advanced glycosylation end products in patients on hemodialysis and CAPD. *Perit Dial Int* 1995; 15: 129-33.
15. Zeier M, Schwenger V, Deppisch R, et al. Glucose degradation products in PD fluids: do they disappear from the peritoneal cavity and enter the systemic circulation? *Kidney Int* 2003; 63: 298-305.
16. Schaubel DE, Morrison HI, Fenton SS. Comparing mortality rates on CAPD/CCPD and hemodialysis. The Canadian experience: fact or fiction? *Perit Dial Int* 1998; 18: 478-84.
17. Vonesh EF, Moran J. Mortality in end-stage renal disease: a reassessment of differences between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 354-65.
18. Lee HY, Park HC, Seo BJ, et al. Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). *Perit Dial Int* 2005; 25: 248-55.