

# LA DIALISI PERITONEALE: UNA METODICA "A TERMINE" A CAUSA DELLA PERITONITE SCLEROSANTE INCAPSULANTE?

**Silvio V. Bertoli, Claudio Musetti**

U.O. Nefrologia e Dialisi, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni (MI)

## Riassunto

La peritonite sclerosante incapsulante (EPS) è una malattia rara ma severa (mortalità tra il 24 e il 54%), il cui principale fattore di rischio è la dialisi peritoneale (incidenza cumulativa tra 0.5 e 7.3%). Il ruolo del tempo passato in dialisi peritoneale non è del tutto definito, ma tutti i dati scientifici sono concordi nel sostenere che non sia indicato sospendere precocemente la dialisi con l'obiettivo di ridurre il rischio di sviluppare l'EPS. La controversia che abbiamo proposto conferma che la DP non è una metodica a termine, tuttavia nei pazienti in lungo trattamento DP il controllo della membrana peritoneale è di fondamentale importanza. Per lo sviluppo di EPS sono necessari un primo stimolo flogistico cronico, tipico della dialisi peritoneale, ma anche un "second hit", come la sospensione dalla metodica o il trapianto di rene. Gli interventi farmacologici e dialitici usati come prevenzione primaria finora non hanno mostrato risultati soddisfacenti, ma è sicuramente presente un razionale biologico e clinico che giustifica una riduzione dell'infiammazione peritoneale e la conservazione dell'integrità della membrana, ad esempio con soluzioni maggiormente biocompatibili. Tra le necessarie misure di sorveglianza e diagnosi precoce, oltre all'esecuzione periodica del PET, la misurazione dell'apparance rate del Ca-125 e anche i nuovi test di valutazione di trasporto dell'acqua possono avere un ruolo sempre più importante e ben definito.

## Peritoneal dialysis: a time-limited therapy because of encapsulating peritoneal sclerosis?

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) is a rare but severe disease with a mortality rate of 24%-54%, whose main risk factor is peritoneal dialysis (PD) (cumulative incidence 0.5%-7.3%). Although the role of the time spent on peritoneal dialysis is not completely clear, the available evidence suggests that peritoneal dialysis should not be discontinued early for the sake of reducing the EPS risk. We proposed a "pro-con" debate which confirmed that PD is not a time-limited technique. Nevertheless, in patients on long-term PD, surveillance of the peritoneal membrane is crucial. The development of EPS requires two "hits": first a chronic, inflammatory stimulus, which is typical of peritoneal dialysis, then a second event like PD interruption or kidney transplant. The main pharmacological and dialysis strategies that have been used as primary prevention did not show any significant results, and benefits are more likely to be achieved by reducing the peritoneal inflammation and better preservation of the membrane integrity, for example by means of more biocompatible PD solutions. Among the main surveillance and early diagnosis procedures other than the peritoneal equilibration test, the Ca-125 appearance rate and new tests that evaluate the peritoneal water transport seem to be promising.

Conflict of interest: None

## ✉ Indirizzo degli Autori:

**Dr. Silvio V. Bertoli**  
**U.O. Nefrologia e Dialisi**  
**IRCCS Multimedica**  
**Via Milanese 300**  
**20099 Sesto San Giovanni (MI)**  
**e-mail: silvio.bertoli@multimedica.it**

## Parole chiave:

Fattori di rischio,  
 Peritonite sclerosante incapsulante,  
 Tempo in dialisi peritoneale

## Key words:

Risk factors,  
 Encapsulating Peritoneal Sclerosis,  
 Time on peritoneal dialysis

## INTRODUZIONE

Con la diffusione della dialisi peritoneale, i Nefrologi si sono trovati ad affrontare il problema della sclerosi peritoneale semplice (*Simple Sclerosis*, SS) e della peritonite sclerosante incapsulante (*Encapsulating Peritoneal Sclerosis*, EPS) poiché nei pazienti trattati con dialisi peritoneale questi quadri sono più frequenti che nella popolazione generale. La controversia che abbiamo proposto affronta i crescenti problemi che sono stati indagati negli ultimi anni in letteratura e in particolare l'apparente aumento dei nuovi casi di EPS che si è osservato soprattutto dopo la sospensione della dialisi peritoneale. La revisione di Garosi evidenzia come le prove scientifiche disponibili in letteratura stabiliscano che la dialisi peritoneale non sia una "metodica a termine", mentre nell'articolo di Corciulo, pur confermando lo stesso orientamento, ripropone il problema del tempo di dialisi, che rappresenta entro certi limiti un possibile fattore di rischio per lo sviluppo di EPS. Pertanto si ritiene opportuno eseguire una sintesi per fare "il punto della situazione".

La EPS si distingue dalla SS non solo per le caratteristiche istologiche, ma, e soprattutto per la diversa aggressività clinica e per le diverse implicazioni diagnostiche terapeutiche. La EPS è una malattia rara, definita come un processo infiammatorio progressivo, che causa la fibrosi (sclerosi-peritonite sclerosante) del peritoneo con conseguente intrappolamento delle anse intestinali (incapsulante) con malassorbimento e rischio di morte per il paziente (1).

Infatti, negli ultimi anni il grave problema della EPS ha causato molte preoccupazioni e attualmente sono disponibili numerosi studi, e una posizione ufficiale della *International Society for Peritoneal Dialysis*, in cui si afferma che non esistono evidenze sufficienti per definire una lunghezza ottimale di tempo in DP e che ogni paziente deve essere valutato singolarmente (2).

C'è da ricordare infine che l'esposizione continuativa della membrana peritoneale alle soluzioni di dialisi è un fattore di rischio per la fibrosi peritoneale, ma la sua correlazione con la EPS non è dimostrata. Inoltre la dialisi peritoneale probabilmente non può essere proposta a tutti i pazienti per un periodo illimitato di tempo, ma ciò soprattutto a causa del progressivo deterioramento della membrana e non per il rischio di EPS.

## EPIDEMIOLOGIA

La EPS è una malattia rarissima, ma possibile, al di fuori del contesto della dialisi peritoneale, sia in ambito veterinario (3), che in pazienti ricoverati per sub-occlusione e occlusione intestinale con una massa addominale (4). Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale rimane una malattia rara, anche se tra gli studi disponibili non vi è uniformità di *report*, in quanto sono state misurate da diversi Autori la prevalenza, il rischio assoluto di sviluppare la malattia dopo l'avvio della DP, l'incidenza media annua e l'incidenza cumulativa sia durante il periodo in DP, sia dall'avvio della DP alla comparsa della malattia o al decesso del paziente (5-11). Questa disomogeneità è dovuta al fatto che le diverse misure statistiche epidemiologiche hanno significati diversi e ogni indice può essere indagato da studi con diversi disegni. Ciononostante è importante, quando si cerca di quantificare il problema della EPS nei pazienti esposti a dialisi peritoneale ancora in trattamento o passati ad altra metodica (emodialisi o trapianto), valutare i diversi indici e i diversi studi con sguardo critico e consapevolezza.

Nelle principali casistiche riportate in letteratura (5-11), che hanno analizzato diverse popolazioni nel periodo tra il 1980 e il 2007, l'EPS ha un'incidenza cumulativa variabile tra lo 0.54% e il 7.3% a seconda

della popolazione indagata, del periodo di osservazione e dei criteri diagnostici per definire i casi di EPS. La mortalità associata a questa malattia è alta in tutti gli studi, attestandosi intorno al 50%, ma con *report* fino al 100% in pazienti con una storia di DP maggiore di 15 anni (12). Da questi studi risulta inoltre che la maggior parte dei casi di EPS viene diagnosticata dopo la sospensione della dialisi peritoneale, sia per i pazienti che passano all'emodialisi (9), sia per quelli che ricevono un trapianto di rene (11-13).

Infine bisogna ricordare che numerosi studi confermano quanto osservato nella pratica clinica: i casi di EPS sono rarissimi nei primi 2-3 anni dall'avvio della DP, hanno un'incidenza crescente fino al 5°-6° anno, mentre poi l'incidenza media annua tende a stabilizzarsi (11, 12); questo dato comporta il riscontro di una ampia variabilità del periodo in DP dei pazienti con EPS, che è compreso dai 6 mesi (14) ai 16 anni (9), con una media di circa 5 anni nella popolazione Europea (6).

## EZIOLOGIA E PATOGENESI

L'origine dell'EPS non è chiara: la dialisi peritoneale non n'è un fattore causale, ma ne è un importante fattore di rischio (2). Questa affermazione è supportata dall'esistenza della EPS al di fuori della DP e dal fatto che comunque rimane un evento raro anche nei pazienti che sono stati trattati con questa metodica dialitica. Attualmente l'ipotesi patogenetica più verosimile è la cosiddetta "teoria dei due hit" (15), in cui per il realizzarsi della EPS sono necessari due eventi: un fattore di rischio predisponente ("first hit") e un fattore scatenante ("second hit") in grado di scatenare la fibrosi incontrollata tipica della EPS.

Il "first hit" è l'infiammazione cronica della membrana peritoneale, che causa un'attivazione cronica dei processi flogistici e riparatori:

tra questi la dialisi peritoneale è sicuramente uno dei più importanti, ma anche lo stato uremico "per se" e probabilmente la predisposizione genetica individuale sono in grado di aumentare la risposta infiammatoria peritoneale. Infatti, Williams et al. (16), hanno dimostrato come nei pazienti con insufficienza renale cronica in terapia conservativa (IRC), in emodialisi e non solo in DP, lo spessore dello strato sottomesoteliale era maggiore rispetto ai pazienti senza malattia renale (140  $\mu\text{m}$  vs 50  $\mu\text{m}$ ). Inoltre evidenziava come i pazienti in DP presentassero un'aumentata fibrosi peritoneale rispetto ai pazienti in emodialisi (270  $\mu\text{m}$  vs 150  $\mu\text{m}$ ): ciò probabilmente è dovuto all'esposizione cronica a stimoli flogogeni, tra cui l'utilizzo di soluzioni non biocompatibili, peritoniti infettive e microinfiammazione sistemica.

Numerosi invece sono i fattori scatenanti riconosciuti o supposti, tra cui un processo infiammatorio acuto e molto severo, la stessa sospensione della DP per una ridotta rimozione di citochine locali, il trapianto di rene o una terapia immunosoppressiva con farmaci "pro-fibrogeni" (inibitori della calcineurina).

Questa teoria è concorde con i principali rilievi epidemiologici, in cui si è mostrata una associazione tra EPS al di fuori della DP con malattie sistemiche autoimmuni, patologie del tratto gastrointestinale, neoplasie peritoneali e intraddominali, assunzione di betabloccanti, esposizione a talco o uso di disinfettanti intraperitoneali, che rappresentano tutti stimoli flogistici cronici della membrana peritoneale. Nei pazienti in DP la EPS è stata correlata all'uso di tampone acetato (17), l'uso di clorexidina, peritoniti severe (in particolare da *S. aureus*, *Pseudomonas* e *Enterococcus*), esposizione peritoneale al glucosio e ai suoi prodotti di degradazione (18), bassa capacità di ultrafiltrazione (19) e assenza di funzione renale residua, in particolare nei bambini (20). Il ruolo del tempo in dialisi peritoneale non

è definito in maniera univoca: da un lato l'esposizione prolungata a soluzioni di dialisi poco biocompatibili aumenta lo stato infiammatorio cronico della membrana peritoneale; dall'altro l'incidenza media annua tende a stabilizzarsi dopo il 5°-6° anno in DP e la sospensione della stessa sembra essere un fattore scatenante per l'EPS.

## DIAGNOSI

La diagnosi di EPS non ha criteri uniformi, sia per quanto riguarda la comune pratica clinica che per quanto riguarda le definizioni adottate negli studi. Solitamente i sintomi iniziali sono anomalie della funzione gastrointestinale con sazietà precoce, anoressia, nausea, vomito, stipsi, diarrea, calo ponderale e dolore (21); i segni di infiammazione possono comprendere iperpiressia, aumentata proteina C reattiva, anemia, dialisato ematico e ascite. La presenza di masse addominali rappresenta la presenza di adesioni e/o la formazione di un cocoon e possono precludere alla comparsa di occlusione o sub occlusione. La perdita della capacità di ultrafiltrazione è comune e può o meno essere associata ad un aumentato trasporto dei piccoli soluti, ma tipicamente la ridotta ultrafiltrazione è causata da una ridotta superficie peritoneale efficace e verosimilmente ad aumentate resistenze al trasporto di acqua.

Le attuali tecniche radiologiche e i test funzionali sono inadeguati per porre diagnosi di EPS nei suoi stadi iniziali, per cui uno *screening* non appare giustificato. La TAC è la metodica di scelta per la diagnosi di EPS e per il suo monitoraggio nel tempo: le tipiche alterazioni sono l'ispessimento peritoneale, le calcificazioni peritoneali, l'*enhancement* del peritoneo, raccolte fluide saccate, ispessimento delle pareti intestinali e dilatazione del lume intestinale, anche se queste alterazioni

possono essere presenti anche nella carcinomatosi e nella tubercolosi peritoneale. Spesso si riesce anche a riconoscere un cocoon addominale, dove le anse sono inglobate in una raccolta liquida delimitata dalla fibrosi peritoneale severa.

## PREVENZIONE E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Al momento attuale non sono presenti strategie univoche e di sicura efficacia nella prevenzione della EPS nei pazienti in dialisi peritoneale, tuttavia, conoscendone la patogenesi, alcuni approcci sono stati proposti e validati in ambito sperimentale.

Il primo obiettivo dovrebbe essere quello di ridurre il grado di infiammazione cronica dei pazienti in dialisi peritoneale: l'intensità del "*first hit*" correlato alla DP si potrebbe ridurre, mentre non è possibile eliminare la componente etnica e genetica individuale di infiammazione locale e sistemica. Tra i fattori che sono stati riconosciuti come stimolanti l'infiammazione locale ci sono i tamponi non fisiologici delle soluzioni di dialisi, il loro basso pH e l'esposizione globale a dosi elevate di glucosio contenenti anche elevati livelli di prodotti di degradazione di glucosio.

La superiorità delle nuove soluzioni a pH più vicino a quello fisiologico e con basso contenuto di glucosio e/o dei suoi prodotti di degradazione, è stata dimostrata in termini di conservazione istologica della membrana peritoneale e di riduzione dei processi di sclerosi peritoneale (22, 23). Non sono disponibili dati umani definitivi sull'effetto di queste nuove soluzioni nella prevenzione dell'EPS nell'uomo, ma modelli animali hanno mostrato come il loro utilizzo, anche a lungo termine, sia in grado di ridurre notevolmente l'infiammazione peritoneale.

Inoltre la preservazione dell'integrità della membrana peritoneale è

sicuramente un obiettivo terapeutico indipendente dal rischio di sviluppare EPS: essa permette di conservare meglio la funzione renale residua, ottenere più facilmente un bilancio ottimale idrosalino e riduce le alterazioni metaboliche tipiche della DP (24).

In termini farmacologici non sono disponibili sufficienti prove che una profilassi primaria sia in grado di prevenire l'EPS, tuttavia farmaci utilizzati per altre indicazioni, come gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sembrano in grado di ridurre la risposta fibrotica del peritoneo (25). A livello sperimentale anche gli inibitori della ciclossigenasi sono in grado di ridurre la fibrosi peritoneale, confermando ulteriormente il ruolo dei processi infiammatori nella genesi di questa malattia, ma un loro utilizzo nella pratica clinica è al momento non giustificato (26). Allo stesso modo la terapia profilattica con Tamoxifene non appare indicata di routine, anche se potenzialmente alcuni pazienti ad altissimo rischio potrebbero beneficiarne.

Un ruolo fondamentale è giocato dalla diagnosi precoce e dalla sorveglianza della funzione della membrana peritoneale: i pazienti in DP o che sono stati trattati con DP, dovrebbero essere indagati per la presenza di EPS in caso di comparsa di segni di infiammazione sistemica non altrimenti spiegabili, soprattutto se in presenza di sintomi clinici di interessamento addominale (nausea, calo ponderale, sub occlusione cronica). Tra i segni di infiamma-

zione, l'anemia e la resistenza all'eritropoietina in presenza di adeguate riserve di ferro e vitamine possono essere un allarme precoce, assieme all'ipoalbuminemia e all'elevata PCR, della presenza di una patologia infiammatoria cronica, tra cui la EPS deve essere considerata.

I test di funzionalità del trasporto dei piccoli soluti (PET) sovente non sono in grado di rilevare i pazienti a maggior rischio di sviluppare EPS, ma un rapido cambiamento della classe di trasporto potrebbe essere un segno precoce da approfondire. In maniera simile la velocità di generazione del Ca-125 è un importante indice di integrità della membrana peritoneale in quanto una ridotta "appearance rate" del Ca-125 significa una riduzione della superficie mesoteliale. Un recente studio (27), propone l'utilizzo combinato dei dosaggi di Ca-125 e IL-6 per la diagnosi precoce di EPS, ma sono necessari ulteriori approfondimenti.

Un ruolo interessante sta assumendo negli ultimi anni lo studio del trasporto trans peritoneale di acqua sia per quanto riguarda il deficit di ultrafiltrazione che le possibili correlazioni anatomo-funzionali dei parametri che si possono ottenere. Attualmente non sono disponibili studi mirati per quanto riguarda la sorveglianza della EPS, ma appare molto verosimile che le alterazioni "intra-paziente" del trasporto di acqua possano essere dei marcatori molto precoci dello spessore peritoneale e del rischio di sviluppare EPS. A tale proposito bisogna ricordare che lo studio approfondito

della membrana peritoneale e del trasporto di acqua e di acqua libera è facilmente eseguibile con il test del "Doppio-mini-PET" nella comune pratica clinica (28).

## CONCLUSIONI

La EPS è una malattia rara, in cui un fattore di rischio è la dialisi peritoneale; tuttavia al momento attuale non appare indicato sospendere precocemente questa terapia sostitutiva per il rischio di sviluppare l'EPS.

La patogenesi non è del tutto nota, ma sicuramente giocano un ruolo l'infiammazione cronica del peritoneo e un "second hit" che non sempre è facilmente identificabile. Le strategie di prevenzione finora non hanno mostrato risultati soddisfacenti, ma la riduzione dell'infiammazione peritoneale e la conservazione dell'integrità della membrana dovrebbero diventare uno degli obiettivi terapeutici per i pazienti in DP.

La sorveglianza assume pertanto un ruolo fondamentale, in particolare con l'esecuzione periodica del PET, la misurazione dell'appearance rate del Ca-125 e anche con i nuovi test di valutazione di trasporto dell'acqua, che sembrano essere uno strumento potenzialmente molto utile.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal
2. Brown EA, Van Biesen W, Finkelstein FO, et al. ISPD Working Party. Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis: position paper for ISPD. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 4): S43-55.
3. Boothe HW, Lay JC, Moreland KJ. Sclerosing encapsulating peritonitis in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198 (2): 267-70.
4. Célécout B, Levard H, Hay J, Msika S, Fingerhut A, Pelissier E. Sclerosing

- encapsulating peritonitis: early and late results of surgical management in 32 cases. French Associations for Surgical Research. *Dig Surg* 1998; 15 (6): 697-702.
5. Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubo H, Hirano H, Sakai S, Kurokawa K. Sclerosing encapsulating peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: a report of the Japanese Sclerosing Encapsulating Peritonitis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 420-7.
  6. Rigby RJ, Hawley CM. Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 154-9.
  7. Kawanishi H. Long-Term Peritoneal Dialysis Study Group: Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: Prospective multicentre controlled study. *Perit Dial Int* 2001; 21 (S3): S67-71.
  8. Lee HY, Kim BS, Choi HY, et al. Sclerosing encapsulating peritonitis as a complication of long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis in Korea. *Nephrol* 2003; 8: S33-9.
  9. Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicentre study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (4): 729-37.
  10. Summers AM, Clancy MJ, Syed F, et al. Single-center experience of encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis for end-stage renal failure. *Kidney Int* 2005; 68: 2381-8.
  11. Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Scottish Renal Registry. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1222-9.
  12. Kawanishi H, Moriishi M. Epidemiology of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan. *Perit Dial Int* 2005; 25 (Suppl. 4): S14-8.
  13. Fieren MW, Betjes MG, Korte MR, Boer WH. Posttransplant encapsulating peritoneal sclerosis: a worrying new trend? *Perit Dial Int* 2007; 27: 619-24.
  14. Oulès R, Challah S, Brunner FP. Case-control study to determine the cause of sclerosing peritoneal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 66-9.
  15. Honda K, Oda H. Pathology of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2005; 25 (Suppl. 4): S19-29.
  16. Williams JD, Craig KJ, Topley N, et al. Peritoneal Biopsy Study Group. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 470-9.
  17. Slingeneyer A. Preliminary report on a cooperative international study on sclerosing encapsulating peritonitis. *Contrib Nephrol* 1987; 57: 239-47.
  18. Hendriks PM, Ho-dac-Pannekeet MM, van Gulik TM, et al. Peritoneal sclerosis in chronic peritoneal dialysis patients: analysis of clinical presentation, risk factors, and peritoneal transport kinetics. *Perit Dial Int* 1997; 17: 136-43.
  19. Yamamoto R, Otsuka Y, Nakayama M, et al. Risk factors for encapsulating peritoneal sclerosis in patients who have experienced peritoneal dialysis treatment. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 148-52.
  20. Hoshii S, Honda M, Itami N, et al. Sclerosing encapsulating peritonitis in pediatric peritoneal dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 275-9.
  21. Nakamoto H. Encapsulating peritoneal sclerosis--a clinician's approach to diagnosis and medical treatment. *Perit Dial Int* 2005; 25 (Suppl. 4): S30-8.
  22. Zareie M, van Lambalgen AA, ter Wee PM, et al. Better preservation of the peritoneum in rats exposed to amino acid-based peritoneal dialysis fluid. *Perit Dial Int* 2005; 25: 58-67.
  23. Mortier S, Faict D, Schalkwijk CG, Lameire NH, De Vriese AS. Long-term exposure to new peritoneal dialysis solutions: Effects on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004; 66: 1257-65.
  24. Gallieni M, Musetti C, Granata A, Olivi L, Bertoli S. Metabolic consequences of peritoneal dialysis treatment. *Panminerva Med* 2009; 51 (3): 175-85.
  25. Ersoy R, Celik A, Yilmaz O, et al. The effects of irbesartan and spironolactone in prevention of peritoneal fibrosis in rats. *Perit Dial Int* 2007; 27: 424-31.
  26. Fabbrini P, Schilte MN, Zareie M, et al. Celecoxib treatment reduces peritoneal fibrosis and angiogenesis and prevents ultrafiltration failure in experimental peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (12): 3669-76.
  27. Sampimon DE, Korte MR, Barreto DL, et al. Early diagnostic markers for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. *Perit Dial Int* 2010; 30: 163-9.
  28. La Milia V, Limardo M, Virga G, Crepaldi M, Locatelli F. Simultaneous measurement of peritoneal glucose and free water osmotic conductances. *Kidney Int* 2007; 72 (5): 643-50.