

Importanza dell'uso degli aminoacidi nella dialisi peritoneale

M. Bruno, C. Bagnis, D. Cosseddu, F. Linari

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

Il glucosio è la sostanza comunemente impiegata per conferire la osmolarità desiderata alle soluzioni per dialisi peritoneale. Oltre ad essere prodotto dall'industria su larga scala e ad avere pertanto un costo contenuto, il glucosio è sostanza fisiologica che l'organismo può smaltire secondo diverse vie metaboliche.

Durante la CAPD l'assorbimento di glucosio varia da paziente a paziente, ma si mantiene sensibilmente costante nel singolo ed è direttamente proporzionale alla concentrazione di glucosio nel liquido di dialisi (1). Mediamente la quantità assorbita si aggira sui 100-200 g al giorno, corrispondenti ad un apporto calorico obbligatorio di 400-800 Kcal. Questo carico calorico, se in alcuni pazienti con alimentazione insufficiente può rivelarsi benefico, in altri, eventualmente predisposti, può indurre obesità, iperlipidemia, diminuzione dell'appetito e dell'apporto proteico che, aggiunte alle perdite di proteine e aminoacidi nel dialisato, possono

configurare una sindrome malnutritiva tipo kwashiorkor. È questa infatti, il quadro che con varia intensità si presenta nei pazienti malnutriti in CAPD (obesità flaccida con ridotte masse muscolari) e che si può contrapporre al quadro a tipo marasma che più frequentemente caratterizza la malnutrizione

nei pazienti in dialisi extracorporea (Tab. I). Le perdite di proteine in CAPD sono dell'ordine di 6-12 g, quelle di aminoacidi di 2-4 g al giorno (2-4) e possono aumentare sensibilmente fino a raddoppiare in corso di peritonite e restare a livelli elevati per alcune settimane di seguito (5).

TAB. I - SINDROMI DI MALNUTRIZIONE

Marasma

Prevalente deficit energetico

Quadro clinico: – ritardo della crescita
– perdita tessuto adiposo
– perdita tessuto muscolare
– non edema

Alterazioni endocrine: – insulinemia ridotta
– ormoni contro-insulari aumentati

Kwashiorkor

Prevalente deficit proteico

Quadro clinico: – ritardo della crescita
– ipoalbuminemia e edema
– tessuto adiposo conservato
– steatosi epatica

Alterazioni endocrine: – insulinemia normale o aumentata

Che i pazienti in CAPD tendano ad avere un bilancio azotato negativo è dimostrato oltretutto dalla diminuzione nel tempo dell'azoto corporeo totale (TBN) (6), anche dal frequente riscontro di livelli azotemici relativamente bassi se confrontati con la capacità di depurazione della dialisi peritoneale (7).

Ancora, nei pazienti uremici sono di comune riscontro alterazioni delle concentrazioni plasmatiche degli aminoacidi, che risultano ridotte per quasi tutti gli aminoacidi essenziali, nonché per serina, tirosina, istidina e aumentate per alcuni aminoacidi non essenziali, in particolare per citrullina, 1metil-istidina, 3metil-istidina (8-10). Queste alterazioni sono in parte dovute a malnutrizione e in parte, essendo presenti anche in uremici ben nutriti, ad anomalo metabolismo proteico e aminoacidico conseguente all'insufficienza renale.

Il rene insufficiente può influenzare la concentrazione degli aminoacidi: 1) per ridotta escrezione di aminoacidi di "scarto"; 2) per ridotto metabolismo di aminoacidi che in condizioni normali sono metabolizzati prevalentemente nel rene; 3) per inibizione di sistemi enzimatici extrarenali.

Le alterazioni aminoacidiche dell'uremia persistono in CAPD e possono anche peggiorare a causa della perdita di nutrienti nel dialisato (2-4) (Fig. 1).

La sostituzione del glucosio con aminoacidi nelle soluzioni per dialisi peritoneale potrebbe avere effetti favorevoli sull'obesità e la dislipidemia, riducendo il carico di glucosio, sulla concentrazione degli aminoacidi plasmatici, fornendo gli aminoacidi carenti, sul bilancio azotato, apportando una quota esogena di azoto in forme prontamente utilizzabili.

Esperienza clinica

La letteratura sull'uso di soluzioni a base di aminoacidi in dialisi peritoneale ha ormai raggiunto una discreta mole. Vi si possono distinguere tre fasi: la prima comprende i lavori di breve periodo volti allo studio della dinamica degli scambi; la seconda comprende gli studi clinici di medio periodo volti a saggiare la tollerabilità delle soluzioni e ad escludere effetti collaterali e complicanze impreviste; la terza fase, tuttora in corso, consiste nella valutazione degli effetti metabolici e nutrizionali in studi clinici di lungo periodo.

Fin dal 1968 Gjessing (11) aveva segnalato che l'aggiunta di aminoacidi alla soluzione per dialisi peritoneale intermittente preveniva la caduta della protidemia e della aminoacidemia che si verificava durante il trattamento.

Ma fu soltanto con lo sviluppo della CAPD che la possibilità di sostituire il glucosio con gli aminoacidi fu presa concretamente in considerazione da Oreopoulos e coll. al Western Hospital di Toronto. Essi dimostrarono che una soluzione al 2% di aminoacidi aveva una osmolarità ed una capacità di ultrafiltrazione sovrapponibile a quella di una soluzione glucosata al 4.25% (12), mentre la capacità di ultrafiltrazione della soluzione all'1% di aminoacidi era intermedia a quelle delle soluzioni glucosate all'1.5 e al 2.5% (13). Degli aminoacidi somministrati l'80-90% veniva assorbito entro la sesta ora.

La Figura 2 illustra i risultati di uno studio cinetico da noi condotto: sono rappresentate le concentrazioni plasmatiche degli aminoacidi dopo infusione intraperitoneale di 2 litri di una soluzione di all'1% in 3 sog-

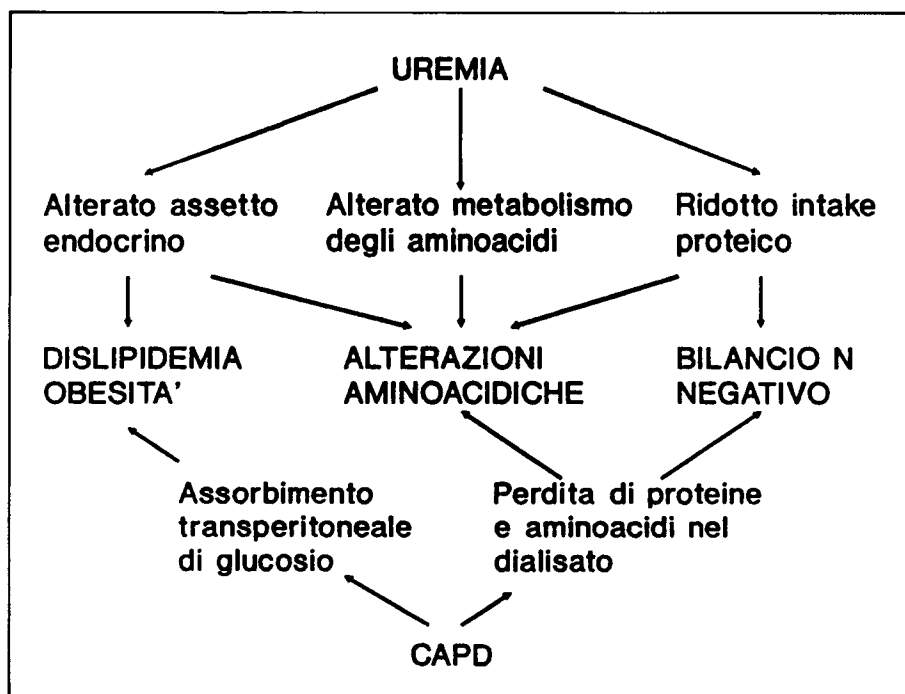


Fig. 1 - Meccanismi attraverso cui uremia e dialisi contribuiscono allo squilibrio metabolico e nutrizionale nel paziente in CAPD.

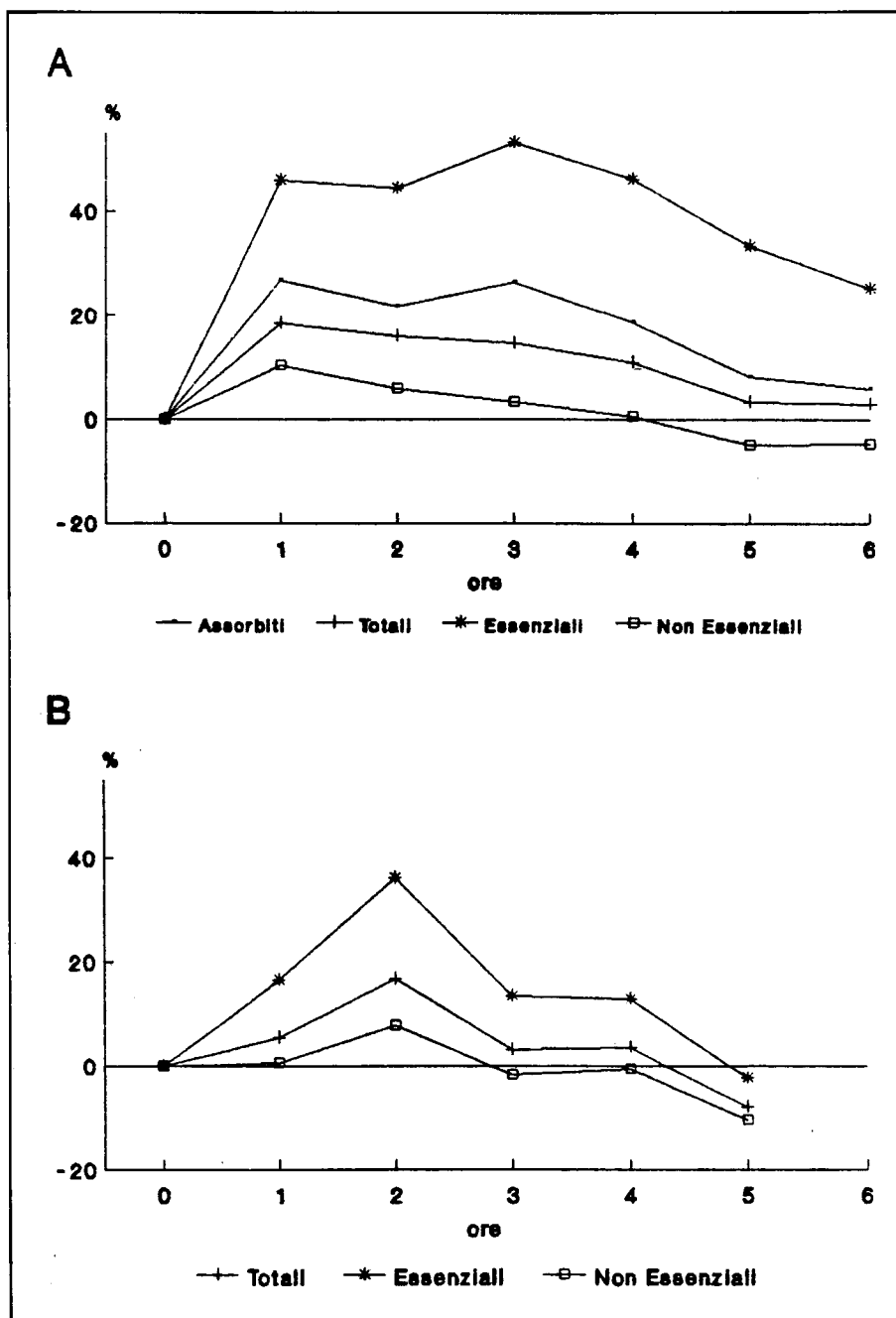


Fig. 2 - Curve di assorbimento degli aminoacidi dopo infusione intraperitoneale in 3 soggetti uremici a digiuno (A), confrontate con le curve di assorbimento di 3 soggetti sani dopo un pasto standard (B) (percentuale dei valori basali).

getti uremici a digiuno (A), confrontate con le curve di assorbimento di 3 soggetti sani dopo un pasto standard comprendente 50-60 g di proteine (B). Le concentrazioni plasmatiche aumentano do-

po l'infusione intraperitoneale fino a valori simili a quelli che si osservano dopo un pasto standard e diminuiscono poi piuttosto lentamente. Alla sesta ora la concentrazione globale è ancora superiore a

quella di partenza e, in particolare, restano elevate le concentrazioni degli aminoacidi essenziali, come già osservato da Goodship (14).

Nell'insieme gli studi cinetici affermano la possibilità di utilizzare gli aminoacidi come agenti osmotici in alternativa al glucosio.

Gli studi clinici di breve periodo vertono sull'impiego delle soluzioni aminoacidiche in uno o due scambi al giorno per 4-12 settimane. Secondo Oren (13) due scambi al giorno con la soluzione all'1% di aminoacidi alternata a due scambi a base di glucosio, sono ben tollerati, non inducono accumulo di aminoacidi nel plasma e migliorano lo stato nutrizionale come dimostrato dall'aumento del TBN e della transferrinemia. Pedersen (15), che impiega uno schema analogo, segnala un aumento delle concentrazioni plasmatiche degli aminoacidi ramificati (tra questi la leucina in particolare stimolerebbe la sintesi proteica nel muscolo).

Non rileva invece variazioni della concentrazione delle proteine, del colesterolo e dell'ammonio, Young (16), con un solo scambio di aminoacidi al mattino, rileva "a modest nutritional benefit" (aumento della transferrinemia) ed una diminuzione dell'iperlipidemia (colesterolo e apolipoproteina B) senza sostanziali variazioni della concentrazione degli aminoacidi plasmatici a digiuno. Infine Arfeen (17), in uno studio della durata di 8 settimane su 7 pazienti trattati con due scambi di aminoacidi, ha riscontrato un miglioramento del profilo aminoacidemico e un aumento dell'albuminemia, nessuna variazione dei trigliceridi e del ritmo circadiano dell'insulina e del glucagone ed una diminuzione dei bicarbonati, che l'Autore attribuisce al carico di metionina.

Nell'insieme gli studi di medio periodo confermano la buona tollerabilità e l'assenza di effetti collaterali delle soluzioni a base di aminoacidi, rilevano il miglioramento di alcuni parametri metabolici e/o nutrizionali e segnalano il possibile rischio derivante da un peggioramento dell'acidosi.

Nel 1986 viene per la prima volta posta in commercio dalla Ditta Baxter-Travenol una sacca a base di aminoacidi pronta all'uso: essa contiene due litri di soluzione aminoacidica 1%, in una sacca di plastica del volume di 3 litri, ricoperta da un involucro aluminato, allo scopo di impedire il passaggio di luce; nell'intercapedine, dove è stato creato il vuoto, viene introdotto N₂ molecolare, allo scopo di impedire il contatto degli aminoacidi con l'aria e la conseguente ossidazione. La composizione della soluzione è riportata in Tabella II. La disponibilità di tali sacche rese possibile il primo studio di lungo periodo (6 mesi) che fu condotto dal nostro gruppo in 6 pazienti (18). La soluzione con gli aminoacidi veniva somministrata al secondo scambio della giornata, poco pri-

TAB. III - EFFETTI METABOLICI DELLA DIALISI CON AMINOACIDI
(da Bruno M. e coll., 1989) (18)

	Basale	3° mese	6° mese	3° mese post
Urea (mg/dl)	138 ± 20	168 ± 34	157 ± 31	139 ± 25 ^b
Creatinina (mg/dl)	8.6 ± 2.1	9.1 ± 1.3	8.9 ± 1.7	9 ± 2.1
Colesterolo (mg/dl)	253 ± 40	235 ± 41	227 ± 26 ^a	240 ± 32 ^b
Trigliceridi (mg/dl)	276 ± 130	213 ± 82 ^a	214 ± 88 ^a	296 ± 107 ^b
HDL Col. (mg/dl)	38 ± 10	35 ± 14	31 ± 6 ^a	29 ± 10
pH	7.39 ± 0.05	7.34 ± 0.04 ^a	7.34 ± 0.03 ^a	7.38 ± 0.02 ^b
Bicarbonato (mEq/L)	23 ± 3	19 ± 2 ^a	20 ± 2 ^a	22 ± 1 ^b

^a p < 0.05 vs basale

^b p < 0.05 Vs 6° mese

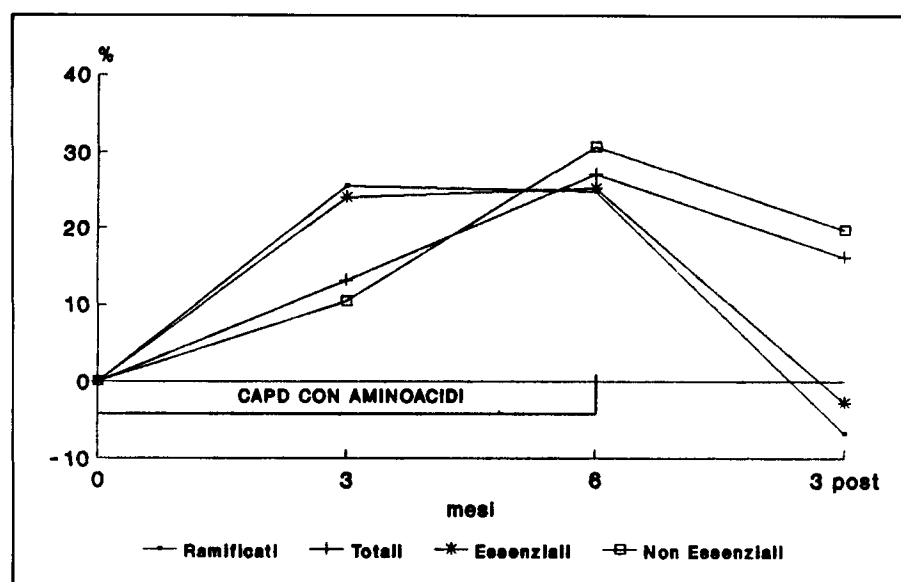


Fig. 3 - Variazioni delle concentrazioni plasmatiche degli aminoacidi durante e dopo CAPD con aminoacidi in 6 pazienti (percentuale dei valori basali).

TAB. II - COMPOSIZIONE DELLA SOLUZIONE CON AMINOACIDI 1%

Aminoacidi (µmol/L)	Elettroliti (mmol/L)
Treonina 4860	Sodio 129
Serina 4340	Calcio 1.75
Prolina 4640	Magnesio 0.75
Glicina 6080	Cloro 108
Alanina 9560	Lattato 35
Valina 10660	
Metionina 5100	pH 6.1
Isoleucina 5800	Osmolarità 332 (mOsm/L)
Leucina 6900	
Tirosina 330	
Fenilalanina 4500	
Lisina 4670	
Istidina 4120	
Arginina 5500	
Triptofano 1195	

ma del pranzo. Furono osservati effetti significativi sull'assetto lipidico, con diminuzione del colesterolo, HDL-colesterolo e trigliceridi, sul profilo plasmatico degli aminoacidi, con aumento delle concentrazioni sia degli aminoacidi essenziali che dei non essenziali, e sullo stato nutrizionale con positivizzazione del bilancio azotato, incremento ponderale e di alcuni parametri antropometrici. Per contro si rilevava un aumento dell'urea plasmatica da 140 a 180 mg/dl al secondo mese con un successivo decremento fino a 160 mg/dl al sesto

mese, una diminuzione del pH da 7.39 a 7.34 e dei bicarbonati da 23 a 19 mEq/L (Tab. III). La Figura 3 riporta l'andamento delle concentrazioni plasmatiche degli aminoacidi: dopo 6 mesi di CAPD con aminoacidi risultano significativamente aumentate ($p < 0.05$) la concentrazione totale, quella degli aminoacidi essenziali e dei non essenziali. A 3 mesi dalla sospensione le concentrazioni degli aminoacidi essenziali sono tornate ai valori basali, mentre quelle dei non essenziali persistono più elevate, ma la differenza non è significativa.

Risultati sostanzialmente differenti sono stati riportati da Dombros e coll. (19) in uno studio della stessa durata del precedente su 5 pazienti ai quali la sacca con aminoacidi veniva somministrata all'ultimo scambio (notturno) della giornata: "no effect on nutritional status".

Un terzo studio di lungo periodo infine è dovuto a Scanziani e coll. (20), i quali hanno confrontato gli effetti della CAPD con aminoacidi in 4 pazienti diabetici con quelli della CAPD tradizionale in altrettanti pazienti diabetici di controllo, riscontrando un aumento significativo dell'albuminemia ed un trend favorevole su protidemia totale, emoglobina e assetto lipidico. Come si vede i risultati sullo stato nutrizionale degli studi di lungo periodo sono piuttosto discordanti. A motivare questi differenti risultati possono concorrere fattori molteplici tra cui: **1)** il diverso momento della somministrazione; **2)** la diversa composizione delle soluzioni e **3)** la diversa selezione dei pazienti.

Ulteriori studi controllati su di un più ampio numero di pazienti sembrano necessari prima di trarre conclusioni definitive in un senso o nell'altro.

Conclusioni

Dalla disamina dell'esperienza clinica accumulata da vari Autori e da noi stessi sull'uso di soluzioni a base di aminoacidi si possono trarre le seguenti considerazioni:

- 1) gli aminoacidi sono le uniche sostanze che siano state impiegate anche per lunghi periodi in sostituzione del glucosio senza effetti collaterali di rilievo e senza danno della membrana peritoneale;
- 2) dose di aminoacidi: l'aumento dell'urea plasmatica e dell'acidosi, che entro certi limiti correla con il carico aminoacidico, preclude un uso esclusivo delle soluzioni a base di aminoacidi in CAPD. La dose di due sacche al giorno sembra essere quella massimale. Al di sopra di questo livello effetti collaterali sfavorevoli (nausea, inappetenza, acidosi) potrebbero diventare clinicamente rilevanti;
- 3) tempo dello scambio: il miglior utilizzo degli aminoacidi avviene quando questi sono somministrati contemporaneamente ad una quota calorica. Sembra preferibile dunque che, nel caso di una sola sacca, questa venga impiegata al secondo scambio della giornata, intorno all'ora del pranzo, mentre nel caso di due sacche, si opti per il primo e terzo scambio, evitando quello notturno;
- 4) composizione delle soluzioni: una prima correzione, suggerita dalla constatazione dell'acidosi che accompagna l'uso degli aminoacidi, consiste nell'aumentare il potere tampone delle soluzioni (la Baxter ha già modificato la concentrazione del lattato, portandola da 35 a 40 mEq/L). Altre modifiche potrebbero riguardare la miscela aminoacidica: ridurre la concentrazione di metionina (il metabolismo del radicale S produce idrogenio-

ni!) e di lisina cloruro (acidificante di per sé!); ottimizzare la composizione aminoacidica in modo da ottenere il massimo effetto nutritivo; 5) osmolarità delle soluzioni: per quanto il potere osmotico della soluzione aminoacidica all'1% sia sovrapponibile a quello della soluzione glucosata all'1.36%, la capacità di disidratazione è alquanto inferiore e questo comporta, in alcuni pazienti, la necessità di aumentare la concentrazione del glucosio nei restanti scambi. Sarebbe dunque opportuno poter disporre di soluzioni aminoacidiche a concentrazione intermedia tra l'1 e il 2%; 6) quali pazienti trattare: siamo del parere che tutti i pazienti possano trarre beneficio dall'uso di una sacca di aminoacidi al giorno. Pazienti gravemente defedati, ad esempio con albuminemia inferiore a 3 g/dl, o con particolari patologie, ad esempio diabete mellito, o in particolari periodi comportanti un peggioramento transitorio del bilancio azotato (peritoniti, postintervento) potranno essere trattati con due scambi.

In ogni modo l'apporto proteico globale (dieta + aminoacidi somministrati) non dovrebbe superare 1.5 g/kg, considerando nel calcolo che da una sacca di aminoacidi all'1% viene normalmente assorbito l'equivalente di 16 gr di proteine.

Bibliografia

1. Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JN. Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981; 19: 564-7.
2. Kopple JD, Blumenkrantz MJ, Moran JK, Koburn JD. Plasma amino acid levels and amino acid losses during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 396-402.
3. Giordano C, De Santo NG, Capodicasa G, et al. Amino acid losses during CAPD. *Clin Nephrol* 1980; 5: 230-2.
4. Bruno M, Martini C, Bianco O, Manganaro M, Marangella M, Linari F. Aminoacidi e CAPD. *Minerva Urol Nefr* 1906; 38: 205-10.
5. Lindholm B, Bergstrom T. Protein and amino acid metabolism in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin Nephrol* 1980; 30, 51: S59-S63.
6. Schilling H, Wu G, Pettit J, Harrison J, Mc Neil K, Siccione Z, Oreopoulos DG. Nutritional status of patients on long-term CAPD. *Perit Dial Bull* 1985; 1: 12-7.
7. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1982; 21: 849-61.
8. Mc Gale EHF, Pickford JC, Aber GM. Quantitative changes in plasma aminoacids in patients with renal disease. *Clin Chim Acta* 1972; 38: 395-403.
9. Kopple JD. Abnormal amino acid and protein metabolism in uremia. *Kidney Int* 1978; 14: 340.
10. Bergstrom J, Furst P, Norec LD, Vinnars E. Intracellular free amino acids in muscle tissue of patients with chronic uremia. The effect of Peritoneal dialysis and infusion of essential amino acids. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54: 51-60.
11. Gjessing J. Addition of amino acids to peritoneal dialysis fluid. *Lancet* 1960; ii: 812.
12. Williams PF, Marliss EB, Anderson HG, et al. Amino acid absorption following intraperitoneal administration in CAPD patients. *Perit Dial Bull* 1982; 2: 124-30.
13. Oren A, Wu G, Anderson GH, et al. Effective use of amino acids dialysate over four weeks in CAPD patients. *Perit Dial Bull* 1983; 3: 66-73.
14. Goodship THJ, Lloyd S, McKenzie PN, et al. Short-term studies on the use of amino acids as an osmotic agent in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Sci* 1987; 73: 471.
15. Pedersen FB, Dragsholt C, Laier E, et al. Alternate use of amino acid and glucose solution in CAPD. *Perit Dial Bull* 1985; 5: 215-8.
16. Young GA, Dibble JB, Hobson SM, et al. The use of an amino-acid-based CAPD fluid over 12 weeks. *Nephrol Dial Transpl* 1989; 4: 285-92.
17. Arfeen S, Goodship THJ, Kirkwood A and Ward MK. The nutritional, metabolic and hormonal effects of 8 weeks of continuous ambulatory Peritoneal dialysis with a 1% amino acid solution. *Clin Nephrol* 1990; 4: 192-9.
18. Bruno M, Bagnis C, Marangella M, Rovera L, Cantaluppi A, Linari F. CAPD with an amino acid dialysis solution: a long term, cross-over study. *Kidney Int* 1989; 35: 1189-94.
19. Dombros NV, Prutis K, Tong M, et al. Six-months overnight intraperitoneal amino-acid infusion in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients - No effect on nutritional status. *Perit Dial Bull* 1990; 10: 79-84.
20. Scanziani R, Dozio B, Iacuitti G. CAPD in diabetics: use of aminoacids. In: Khanna R, Nolph KD, Prowant BF et al eds. *Advances in peritoneal dialysis* 1990; 6: 53-5.