

Le piccole molecole in dialisi

A. Pacitti, G. Triolo

*Cattedra di Nefrologia, Istituto di Nefro-Urologia
Divisione di Nefrologia e Dialisi USL 8, Ospedale Molinette, Torino*

Come ogni altra terapia, la dialisi dovrebbe essere prescritta in modo "adeguato", cioè sufficiente e non eccedente le necessità fisiopatologiche del singolo paziente.

Il problema della prescrizione e del controllo della terapia dialitica può essere pertanto sintetizzata in:

- a) "quanta" dialisi prescrivere per ogni caso;
- b) "come" valutare se la quantità di dialisi somministrata è sufficiente o eccessiva.

Questa impostazione si accompagna necessariamente alla ricerca delle cause molecolari del quadro uremico: considerando le sostanze che si accumulano in conseguenza dello scarso funzionamento renale, il trattamento dialitico dovrebbe rimuovere:

- a) l'eccesso idro-elettrolitico;
- b) l'accumulo di radicali acidi;
- c) l'accumulo di sostanze tossiche idro-solubili, fisiologicamente eliminate dal rene, responsabili della patologia uremica.

Mentre esistono da tempo anche "pre-dialitico" criteri per valutare i due primi punti, e l'obiettivo della terapia, riportare il paziente alla

normalità, è in tutti i casi ben definito, per quanto riguarda il punto c) l'obiettivo della restituzione alla normalità dei cosiddetti dati ritenitivi è senz'altro fuori dalle possibilità di qualsiasi trattamento sostitutivo artificiale. Il criterio - guida della terapia da questo punto di vista diviene pertanto clinico: restituire il paziente ad una condizione clinica pre-dialitica: "La dialisi adeguata è quella che permette al paziente di essere riabilitato, di nutrirsi ragionevolmente, di sanguificare, mantenere una pressione sanguigna pressoché normale e prevenire lo sviluppo, o la progressione, della neuropatia" (1). Tuttavia, l'efficacia di un trattamento come la dialisi, evidentemente legato ad un meccanismo di rimozione molecolare, ha senz'altro stimolato la ricerca di una base quantitativa al suo impiego: "Qual'è la quantità minima di dialisi necessaria a mantenere il paziente uremico in buone condizioni?". Una formulazione dialitica basata su un criterio-guida prevalentemente quantitativo e causale (tanta sostanza X si accumula, tanta ne rimuovo) necessita tuttavia dell'individuazione del-

la o delle sostanze responsabili, con il loro accumulo nel corso dell'insufficienza renale, del quadro uremico.

Addentrando in questa problematica, si affronta un argomento tuttora irrisolto che dalle fasi storiche del trattamento sostitutivo è sempre stato oggetto di discussioni spesso accanite, e di interessi tutt'altro che teorici: la maggior parte delle proposte di nuovi schemi dialitici, oggi come ieri, nascono da approcci originali a questo problema. Sulla base delle premesse al problema ci si trova a ripercorrere un iter che, quasi in forma di spirale, si muove attorno ad una distinzione tra "piccole" e "medie" molecole, in chiave tuttavia non "chimica" ma clinica, e con importanti conseguenze teoriche e pratiche, in campo dialitico.

Premesse

Pur accettando senza pregiudizi l'esistenza di tossici che si accumulano nell'uremia e ne condizionano l'espressione clinica, occorre stabilire qual è l'evento patogenetico

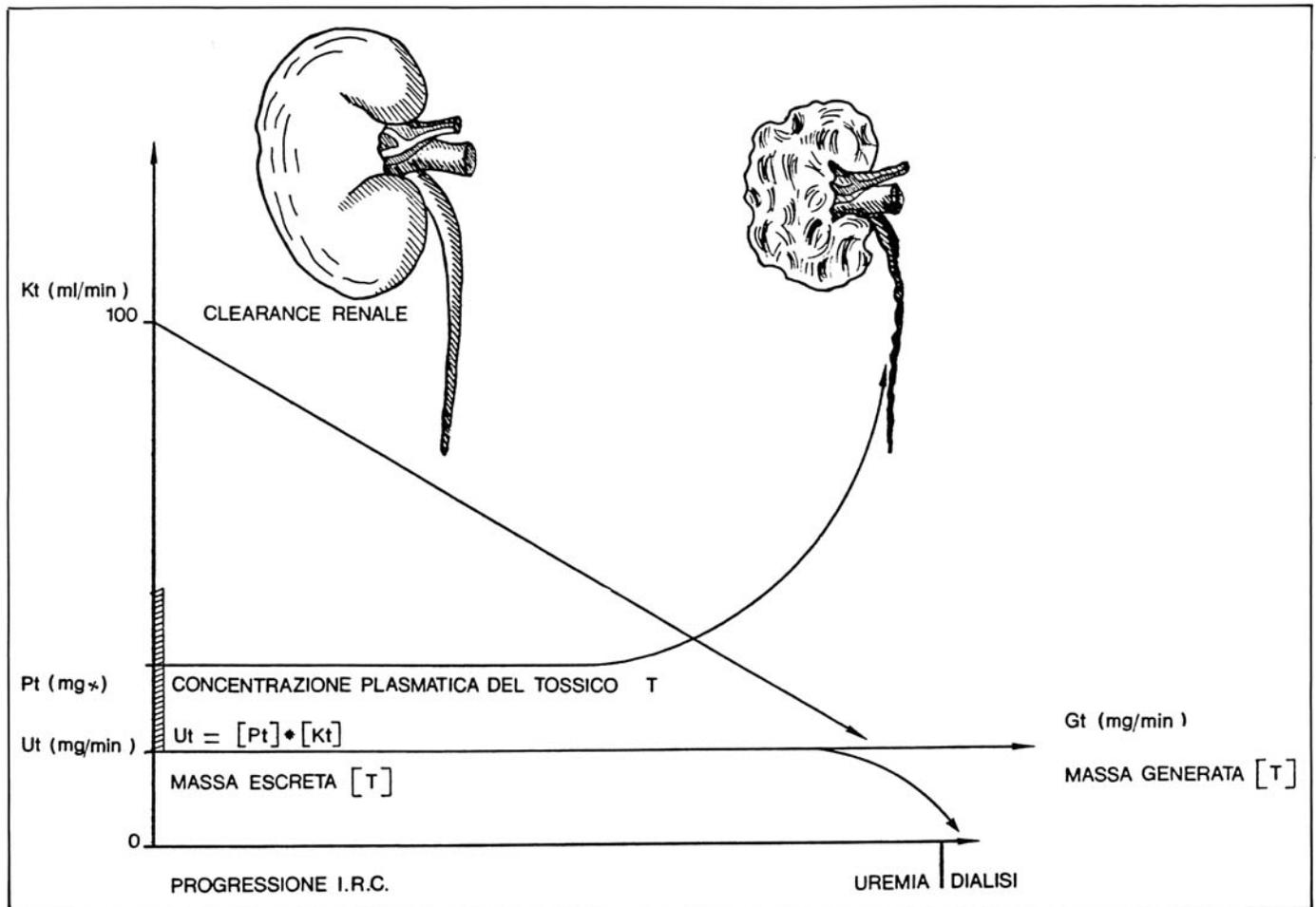


Fig. 1 - Durante la progressione dell'I.R.C., sostanziale equilibrio tra massa escretata [Ut] del tossico [T] e massa generata [Gt], in seguito all'incremento della concentrazione plasmatica [Pt] inversamente proporzionale alla riduzione della Clearance renale Kt.

centrale che corrisponde alla progressiva contrazione delle capacità filtrative del rene nell'evoluzione dell'insufficienza renale verso l'uremia.

a) Non si tratta, come a prima vista potrebbe sembrare, di una riduzione progressiva in assoluto dell'escrezione di sostanze tossiche: in condizioni nutrizionali comparabili ed in condizioni di equilibrio ritentivo, un individuo sano e un paziente con insufficienza renale pre-dialitica eliminano la stessa quantità urinaria giornaliera di scorie azotate; la differenza è nella progressi-

va ascesa della concentrazione plasmatica del paziente, necessaria a permettere l'eliminazione della stessa massa netta (Fig. 1). La clearance renale del tossico (Kt) esprime il volume di sangue che ogni minuto viene depurato dalla sostanza T attraversando i reni. La massa totale della sostanza T eliminata nelle urine (Ut) dipende perciò dalla concentrazione plasmatica della sostanza (Pt) moltiplicata per la clearance renale del tossico (Kt):

$$(Ut) = (Pt) \times (Kt) \quad (1)$$

Possiamo immaginare che il tossi-

co T venga generato in modo costante:

$$(Gt) = \text{quantità prodotta al minuto}$$

In condizioni stazionarie (equilibrio), la produzione e l'eliminazione sono uguali:

$$(Gt = Ut)$$

La concentrazione della sostanza, il rapporto cioè tra la massa di sostanza presente nell'organismo (Mt) e il suo spazio di distribuzione (Vt) può immaginarsi costante:

$$(Pt) = (Mt)/(Vt) = \text{costante}$$

Nelle prime fasi dell'insufficienza renale (ad esempio, dopo una mononefrectomia) appena il danno anatomico ha provocato una riduzione di (Kt) si assiste ad una vera diminuzione di Ut che diviene più piccolo di Gt (disequilibrio tra produzione ed eliminazione):

— la massa prodotta supera quella eliminata:

$$(Gt) > (Ut)$$

— La massa totale (Mt) aumenta nel suo spazio di distribuzione (Vt), che resta costante. Tutto ciò si esprime in un aumento della concentrazione plasmatica (Pt):

$$(Pt) = (Mt)/(Vt) \text{ (aumenta!)}$$

— a livello renale, però, l'aumentata (Pt) permette un aumento dell'eliminazione Ut, fino a quando $Ut = Gt$. Quando la progressiva ascesa della concentrazione plasmatica ha incrementato l'eliminazione totale sino a raggiungere nell'unità di tempo la produzione, si ristabilisce una fase di equilibrio con una concentrazione stabilizzata su di un nuovo plateau più elevato.

$$(Ut) = (Pt) \times (Kt) = (Gt)$$

In sintesi, il compromesso ("trade off") che il meccanismo depurativo renale deve pagare per adattarsi al progressivo danno funzionale, sino all'uremia, è quello di un'ascesa della concentrazione plasmatica di tutte le sostanze eliminate per via renale, per conservare l'equilibrio tra produzione ed eliminazione.

Perciò, l'interesse, per quanto riguarda le cause della patologia uremica, si sposta dall'eliminazione alla concentrazione plasmatica: è presumibile che, in questa lenta a-

scesa del livello plasmatico, tra tutte le sostanze eliminate fisiologicamente dal rene esista una concentrazione "soglia" oltre la quale alcune di esse provocano effetti tossici locali o sistemici.

Il problema precedente della quantità di dialisi minima indispensabile può essere tradotto allora in *quale sia la concentrazione plasmatica del tossico da non superare*, per garantire il benessere clinico del paziente.

E, infine, occorre definire quale sia il tossico da monitorizzare, la sostanza che dimostri una correlazione clinica significativa tra la propria concentrazione (e il parallelo accumulo del pool corporeo) e la sintomatologia uremica del paziente.

Il ruolo dell'urea

L'accumulo di urea negli organismi dei pazienti affetti da insufficienza renale, è un fatto noto ben prima del periodo dialitico, e la sindrome uremica deve il suo nome alla concezione che l'elevata concentrazione di urea, il cui incremento era allora considerato irreversibile, finisse col provocare danni multi-organici di natura tossica. Un'altra argomentazione è quella che l'urea, il prodotto finale del catabolismo proteico, sia il "marker" di una famiglia di tossici, generati dalla distribuzione delle proteine endogene (catabolismo tissutale) ed esogene (dieta), non ben conosciuti in termini biochimici, ma tutti eliminati per via renale e pertanto, destinati ad accumularsi, parallelamente all'urea, in corso di insufficienza renale. Dava forza a questa ipotesi l'osservazione dell'effetto benefico, in termini clinici, delle rigorose diete ipoproteiche a cui i pazienti uremici venivano sottoposti, come ultima ratio, nella fa-

se pre-uremica ed uremica. Il beneficio si evidenziava con una diminuzione della nausea, del vomito, della neuropatia, e con un aumento della sopravvivenza. Ovviamente, il decremento dell'urea era un indice estremamente affidabile sia dell'aderenza del paziente alla dieta ipoproteica, sia del miglioramento delle condizioni cliniche, benché le complicanze che inevitabilmente seguivano nelle ultime fasi ponevano il sospetto perlomeno di una tossicità non esclusivamente ureammediata.

D'altro canto, Kolff, sin dalle prime esperienze dialitiche, dimostrò la capacità della nuova metodica di estrarre urea (parecchie decine di grammi per seduta) dall'organismo dei pazienti trattati.

Era pertanto logico supporre che la diminuzione della concentrazione dell'urea, e della famiglia di cataboliti proteici ad essa legata, fosse il motivo principale della regressione del quadro uremico osservato nei pazienti dializzati. È possibile immaginare che i sintomi uremici siano reversibili, e strettamente legati alla concentrazione uremica, e che regrediscono con il diminuire dell'azotemia dopo l'inizio del trattamento dialitico? Fu però proprio l'osservazione clinica a lungo termine di questi pazienti "sopravvissuti" all'uremia, ma non normalizzati dalla dialisi, a evidenziare una serie di elementi discordanti con le equazioni "urea = uremia", e "stato dialitico = stato pre-uremico".

L'effetto discriminante della dialisi

Alcune osservazioni cliniche anche a lungo termine evidenziarono, già negli anni sessanta, che non sempre era possibile correlare le manifestazioni uremiche con i livelli plasma-

tici di urea o di creatinina. La neuropatia periferica, ad esempio, fu vista comparire in pazienti con livelli di urea "adeguati" e venire trattata efficacemente con dialisi più lunghe, che per altro non miglioravano i livelli basali di azotemia, o con il trattamento peritoneale, in cui i livelli di azotemia basali erano addirittura più elevati di quelli emodialitici. L'impressione era che qualcos'altro giocava in quei casi un ruolo patogenetico e, benché ancora rimuovibile dall'emodialisi, si comportasse diversamente dall'urea, in termini depurativi.

Queste discordanze sottolinearono alcune importanti differenze tra la depurazione dialitica e quella renale (Tab. I).

La metodica di trasporto molecolare

Il glomerulo filtra il solvente (acqua plasmatica) e questo trascina con sé le sostanze che in esso sono in soluzione (trasporto convettivo); questo tipo di trasporto avvie-

ne a pari velocità per molecole di diverso peso, il passaggio attraverso la membrana essendo limitante solo per le molecole di dimensioni simili ai pori della membrana ("taglio" della membrana).

Il rene artificiale mette a contatto il sangue con una soluzione pura, permettendo il passaggio delle sostanze tossiche dal sangue al bagno (trasporto diffusivo): l'efficienza del trasporto diffusivo si basa sul moto proprio (browniano) delle singole molecole; le molecole di piccola taglia passano la membrana molto più velocemente di quelle di taglia maggiore: a parità di trasporto di urea (PM 60), un dializzatore elimina l'inulina (PM 5200) in modo 20 volte meno efficace, nonostante che questa molecola possa attraversare la membrana alla stessa velocità dell'urea, se eliminata per convezione (ultrafiltrazione).

Conseguenze: è presumibile che nel paziente dializzato le molecole di taglia tra 300 e 2000 dalton (*Medie molecole*) si accumulino nel sangue più che le sostanze di peso inferiore

(*Piccole molecole*). Questa distinzione pertanto sfrutta una terminologia fisico-chimica che ha significato solo in campo nefrologico, essendo legata alla discriminazione depurativa operata dal trattamento emodialitico standard.

Una parte della tossicità uremica potrebbe essere legata, in dialisi, alla inefficiente rimozione e, pertanto, all'accumulo delle medie molecole (MM).

La continuità nel tempo

Il rene filtra con continuità; l'emodialisi è periodica (bi-trisettimanale): durante le prime fasi della dialisi, grazie alla clearance elevata per le piccole molecole ed alla loro alta concentrazione iniziale, il dializzatore rimuove questi soluti in quantità ben maggiore della loro generazione per cui la loro concentrazione cade rapidamente: il prolungamento della dialisi oltre le 5 ore pur rivelandosi efficace nel trattamento delle polineuriti uremiche non produce più apprezzabili ulteriori decrementi dell'urea. Si ipotizzava che la sua efficacia si basasse soprattutto sulla rimozione delle medie molecole, che venivano rimosse a bassa efficienza dal dializzatore e mantenevano pertanto più a lungo un gradiente diffusivo elevato rispetto al bagno.

Conseguenze: il tempo di trattamento veniva considerato una variabile indipendente della prescrizione dialitica, cioè non modificabile in base a considerazioni legate alla situazione ematochimica del paziente.

L'effetto della compartimentalizzazione dei soluti

Si tratta di una problematica ancora non risolta, che nasce dall'intermittenza della dialisi.

TAB. I - DIFFERENZE TRA DEPURAZIONE RENALE E DIALITICA

	Renale	DEPURAZIONE vs	Dialitica
Trasporto	Convettivo (efficienza elevata per molecole di taglia differente)		Diffusivo (efficacia bassa per molecole con PM > 300)
Durata	Continua		Intermittente (meno efficiente per molecole "lente" con PM > 300)
Distribuzione dei soluti	In equilibrio (scambi continui a basso gradiente tra i diversi compartimenti)		In disequilibrio (compartimentalizzazione dei soluti più grandi nei compartimenti interni)
	DISCRIMINAZIONE DEPURATIVA		
Eliminazione Medie vs piccole molecole	Paragonabili		Inferiore (aumento della concentrazione delle medie molecole rispetto alle piccole)

L'urea si muove rapidamente dall'organismo al bagno dialisi come se fosse distribuita in un unico compartimento; perciò un aumento dell'efficienza nell'estrazione si accompagna ad un parallelo incremento (o quasi) nell'effettiva rimozione; i soluti più pesanti vengono frenati dal transito attraverso le membrane dell'organismo (fosfati, creatinina, ecc.). Pertanto, durante la seduta emodialitica, il loro afflusso dagli spazi extravascolari verso il compartimento vascolare è minore della rimozione dovuta al dializzatore: la loro concentrazione pertanto diminuisce rapidamente così come l'estrazione dialitica, sino al momento in cui la rimozione netta si limita alla quantità che giunge al comparto plasmatico dai comparti extravascolari anche nonostante una buona efficienza del dializzatore in termini di clearance. Questo fenomeno può ridurre di fatto il vantaggio atteso dall'uso di filtri più efficienti nel range medio-molecolare.

Conseguenze: per i trattamenti extracorporei intermittenti si tratta di un limite quasi invalicabile, mentre una metodica continua, come la CAPD, trova in questo aspetto una ottimizzazione della capacità di rimozione, soprattutto medio-molecolare.

Gli schemi dialitici possono essere paragonati tra loro, in termini di clearance totale settimanale, solo a parità di ritmo, poiché l'intensificazione dello stesso aumenta la depurazione effettiva più che l'aumento corrispondente in ore (vedi proposta di dialisi quotidiane).

La diuresi residua ha un'importanza notevole nel bilancio globale della depurazione, grazie a questa sua azione ininterrotta, anche per clearance estremamente ridotte.

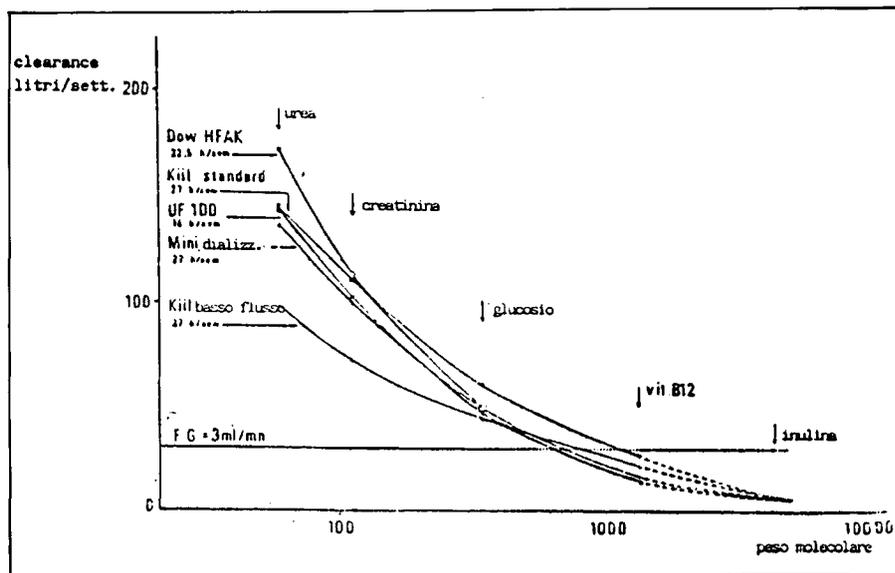


Fig. 2 - Clearances integrate con differenti dializzatori e strategie (HFAK = capillare, Kiil = piastra, UF 100 = rotolo), dei soluti dializzati in funzione del loro peso molecolare, paragonate all'uremia pre-dialitica (F.G. = 3 ml/min.). La zona di contatto delle differenti strategie è attorno ad un P.M. di 1000.

Teoria delle medie molecole

L'ipotesi che la tossicità uremica nei pazienti in terapia dialitica a lungo termine fosse legata all'accumulo di molecole di peso intermedio tra 300 e 5000, poteva essere verificata direttamente, con il dosaggio di sostanze comprese in questa fascia o indirettamente, con il disegno di trial clinici che, accentuando l'effetto discriminante della dialisi, estraessero preferibilmente le piccole ovvero le medie molecole, per osservare gli effetti clinici a lungo termine dell'accumulo delle molecole poco estratte.

Ne seguì una serie di prove cliniche in cui venivano di volta in volta modificati il flusso del bagno, la superficie del dializzatore e/o la durata della dialisi. I risultati clinici furono tuttavia poco conclusivi e, talvolta, in contrasto tra loro.

Un approccio originale (Fig. 2) era stato quello di paragonare tra loro tipi di trattamenti tutti clinicamente adeguati, ma caratterizzati da uno spettro depurativo ben diverso

lungo il range delle piccole e medie molecole. Sovrapponendo, lungo tutto l'arco del range molecolare, le clearance settimanali delle diverse metodiche depurative e dell'insufficienza renale "pre-dialitica" (prodotto della clearance/minuto della metodica nell'ambito dei diversi pesi molecolari per i minuti di trattamento forniti nell'arco della settimana) si evidenziavano marcate differenze nell'ambito delle piccole molecole e, invece, una sostanziale sovrapposizione nel range delle medie molecole. Come marker delle MM fu scelta la vitamina B12 (PM 1355), per la possibilità di misurare *in vitro*, con esperimenti in cui al sangue veniva sostituita una soluzione contenente la vitamina, le prestazioni dei diversi dializzatori nel campo delle medie molecole (2). Si giunse alla conclusione che un trattamento "adeguato" doveva fornire una clearance settimanale della B12 di circa 30 litri, qualsiasi fosse la sua efficienza nel campo dell'urea e della creatinina. Fu proposto nel 1975 l'uso del "dialysis

index" (3), il cui valore, in una metodica dialitica "adeguata", doveva essere uguale ad uno.

Dialysis Index (DI) =

$$\frac{(\text{ore dialisi settimana} \cdot \text{clearance MM}) + \text{clearance renale residua}}{(30 \text{ Litri/settimana}) \cdot \text{superficie corporea}}$$

Con i filtri d'emodialisi del tempo, caratterizzati da clearance della B12 di circa 30 ml/min, un DI = 1 veniva ottenuto con sedute di 5.5-6 ore di durata e ritmo trisettimanale.

È importante notare che, volendo accettare l'importanza delle medie molecole, la durata delle dialisi veniva calcolata in base ad un parametro basato su prove *in vitro* di clearance della B12: gli altri parametri ematochimici rilevabili sul paziente (urea, creatinina, acido urico, ecc) non potevano essere utilizzati nella formulazione della "dose" dialitica.

Inoltre, anche l'ipotesi di una diminuzione della durata dialitica con l'uso di dializzatori più efficienti nella rimozione delle MM era poco plausibile, in base al fenomeno della compartimentalizzazione poiché, come abbiamo già visto, all'incremento nell'efficienza del dializzatore si accompagna un guadagno minore nella rimozione netta di MM.

Tutto ciò contribuiva a determinare la durata della dialisi come un parametro indipendente dalla situazione ematochimica, ed in certi limiti, anche dal filtro impiegato.

La dialisi breve

In questo contesto di trial speculativi tesi ad individuare almeno la

zona del "tossico" uremico fu proposta, da Cambi, la "dialisi breve" nel tentativo di dimostrare la tossicità medio-molecolare: in teoria, la drastica riduzione nel tempo di dialisi doveva provocare un'alta concentrazione pre-dialitica di MM, mentre gli incrementi dell'urea e della creatinina plasmatiche avrebbero dovuto essere parzialmente controllati dagli alti flussi di bagno e di sangue" (4). Dalla durata di 6 ore ed oltre prima del 1972, le sedute dialitiche furono portate in seguito, prima sperimentalmente, e poi stabilmente, a 3-4 ore tre volte alla settimana. Tuttavia, i risultati clinici anche a lungo termine furono inaspettatamente lusinghieri: questo trial portò pertanto ad un definitivo abbreviamento della prescrizione dialitica; anche se, analizzando i particolari cinetici della "dialisi breve", l'efficienza della rimozione teorica delle medie molecole non era sostanzialmente diminuita, tuttavia il nuovo corso portò ad una minor fiducia nella teoria della tossicità medio-molecolare.

I risultati del National Cooperative Dialysis Study

L'interpretazione "standard"

All'inizio degli anni '80, sempre cercando il chiarimento sul rapporto tra patologia uremica nel paziente dializzato, concentrazione di urea e livello di MM, fu organizzato negli Stati Uniti un importante studio multicentrico, il National Dialysis Cooperative Study (NCDS). Furono inclusi 160 pazienti in trattamento emodialitico tradizionale su cuprophan, divisi in 4 gruppi a diversa prescrizione dialitica, mirata ad ottenere livelli differenziali di piccole e medie mole-

cole: a differenza di molti studi precedenti, in questo caso la prescrizione dialitica era "modellata" in base al calcolo, in ogni singolo caso, dell'urea generata dal catabolismo proteico (PCR = Protein Catabolic Rate) che, nei pazienti in equilibrio metabolico è pari all'introito proteico della dieta (5).

In base alla PCR, variando i dializzatori impiegati e la durata della dialisi (td) si ottenevano i seguenti raggruppamenti di pazienti:

- 1) a bassa "azotemia media" (Time Averaged Concentration = TACu) (= 50) e bassi livelli di MM (lunga td = 4.5 - 5.0 ore);
- 2) a bassa TACu (50) ed alti livelli di MM (corta td = 3.0 ore);
- 3) ad alta TACu (100) e bassi livelli di MM (lunga td = 4.5 - 5.0 ore);
- 4) ad alta TACu (100) ed alti livelli di MM (corta td = 3.0 ore).

I risultati del trial sono stati quantificati in termini di probabilità di mortalità e morbilità per ciascun gruppo (PF = Probability of failure) (Fig. 3).

La PF nel gruppo 1 a bassa TACu e lungo Td, quello più protettivo in termini depurativi, è la metà di quello del gruppo 2 con identica azotemia ma tempi più brevi. Ciò potrebbe indicare un ruolo patogenetico a carico delle MM. D'altra parte, la PF aumenta aumentando la TACu (gruppo 3) ed è massima a TACu alta e tempi brevi (gruppo 4), sottolineando l'importanza delle piccole molecole (6).

Con l'analisi "tradizionale" dei dati si dovrebbe pertanto concludere che il miglior standard dialitico risiede in:

- a) dialisi lunga (4.5 ore x 3 volte/settimana);
- b) bassa urea predialitica (circa 180 mg %);
- c) apporto proteico attorno ad 1.2 g/giorno/kg peso.

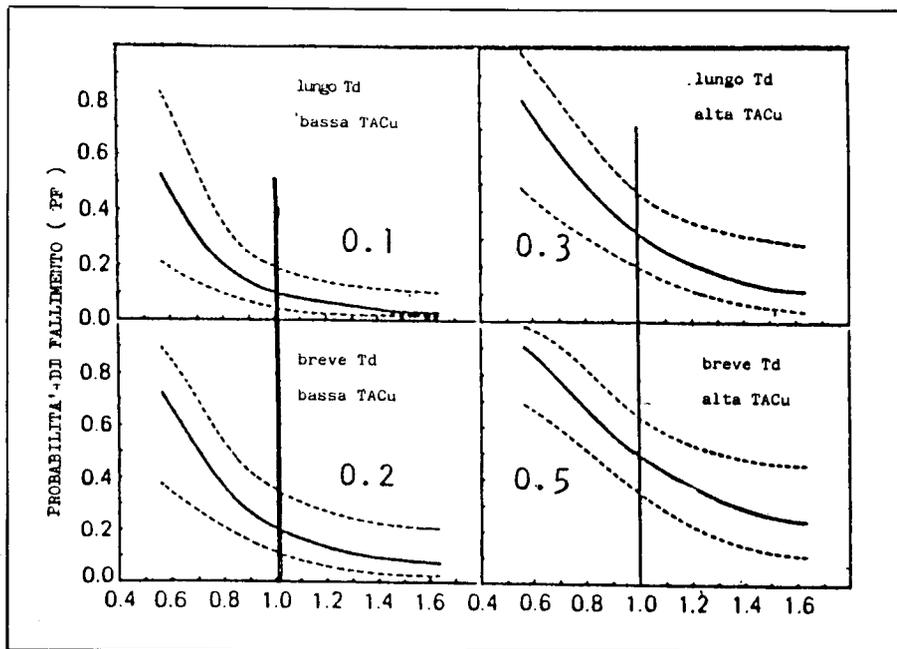


Fig. 3 - Probabilità di fallimento in funzione del tasso di catabolismo proteico normalizzato (PCR). Le linee verticali corrispondono ad un PCR normalizzato di 1 g/die/kg peso e servono al confronto tra strategie diverse (vedi testo). Nei riquadri, dall'alto verso il basso a sinistra: gruppi 1-2, a destra: gruppi 3-4.

Veniva assegnata un'importanza complementare alle piccole e alle medie molecole, lasciando al tempo di dialisi la sua natura di parametro indipendente dagli altri parametri clinici.

L'interpretazione "meccanicistica"

I dati del NCDS si prestarono tuttavia ad un'interpretazione più raffinata, definita "mechanistic" dai suoi autori Gotch e Sargent, e che ha condotto a conclusioni e conseguenze molto diverse (7).

Mentre l'analisi "standard" teneva conto solo dell'apporto proteico e dell'azotemia predialitica come variabili indipendenti influenti sull'esito clinico del trattamento, l'analisi "meccanicistica" prende in considerazione anche la quantità di trattamento dialitico, espressa come clearance ureica totale normalizzata per il peso corporeo ($Kt/V = \text{clearance ureica al minuto per minuti di trattamento/volume di distribuzione dell'urea}$). Il Kt/V è un

numero che esprime la frazione del volume di distribuzione dell'urea completamente depurato dalla seduta dialitica. Benché riferito all'urea, può essere indicativo anche delle clearance fornite dal filtro per tutti i soluti tossici di basso peso molecolare di cui si può immaginare un accumulo nel plasma uremico. Perciò il Kt/V può essere considerato, più dell'azotemia, un parametro dialitico generalizzabile. Analizzando la PF rispetto al Kt/V , oltre che rispetto ai livelli azotemici ed alla PCR si nota (Fig. 4a) una maggior predittività del Kt/V nei riguardi degli esiti del trattamento, con alcune particolarità evidenziate da questo tipo di analisi:

a) la maggior parte dei casi di fallimento si raccolgono nella fascia con $Kt/V < 0.8$; quindi, il Kt/V riesce a discriminare meglio gli insuccessi degli altri parametri, poiché in questo gruppo sia la TACu sia la PCR sono distribuite su di un ampio range. Infatti,

hanno $Kt/V < 0.8$ sia i pazienti con alta TACu su tutto il range della PCR, sia pazienti con PCR bassa e bassa TACu.

b) la maggior parte dei casi di successo sono situati nella zona caratterizzata da un $Kt/V > 0.9$, che, per motivi di disegno sperimentale, sono tutti caratterizzati da una bassa TACu.

c) Non esiste una relazione lineare tra Kt/V e PF, ma vi è un salto netto tra insuccessi e successi.

Secondo gli Autori, pertanto un livello di Kt/V maggiore di 0.9 sarebbe in grado di predire in modo più sicuro il successo che non il basso livello di azotemia, poiché lo studio ha in realtà raccolto molti insuccessi corrispondenti a livelli azotemici "adeguati", nei quali tuttavia coesisteva un apporto proteico insufficiente ed il Kt/V era < 0.9 .

In questi casi, evidentemente, la tossicità non è TACu dipendente; quale tossico invocare, dal momento che l'azotemia "andava bene"? In realtà, in conseguenza del disegno sperimentale adottato dal NCDS, esistono delle zone "cieche" in cui i dati sperimentali non consentono conclusioni (Fig. 4b):

a) la zona delle basse PCR contiene solo trattamenti con Kt/V bassi, sia nei casi prescelti per una TACu bassa, sia, a maggior ragione, nei casi a TACu più elevata. Quindi, è impossibile dire quale possa essere l'influsso di un trattamento con $Kt/V > 0.8$ in pazienti a bassa PCR.

b) La zona dei $Kt/V > 0.9$, invece non contiene pazienti con TACu elevate, anche nei casi con elevate PCR. Infatti, seguendo l'impostazione del NCDS, sono solo i trattamenti con $Kt/V > 0.8$ ad ottenere il livello "alto" di TACu previsto dal disegno sperimentale (vedi gruppi 3-4), anche in caso di ipercatabolismo.

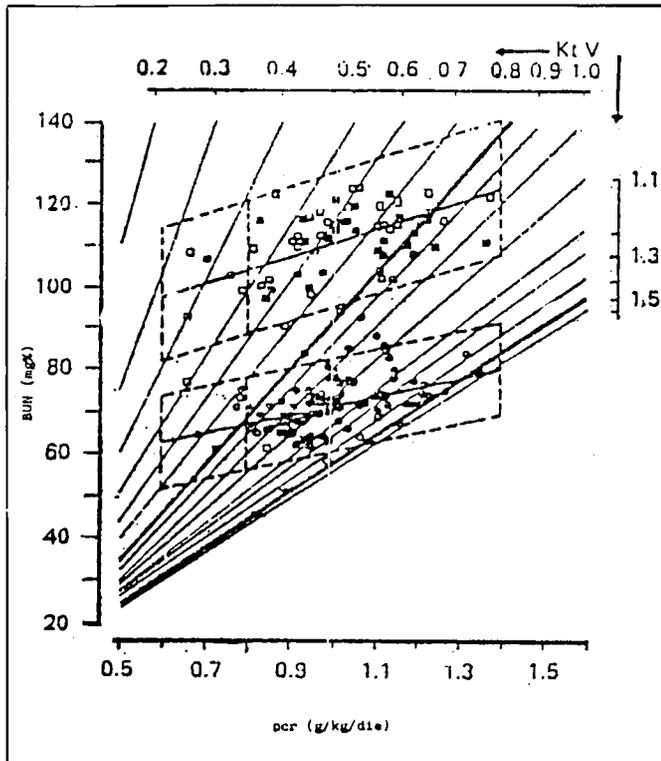
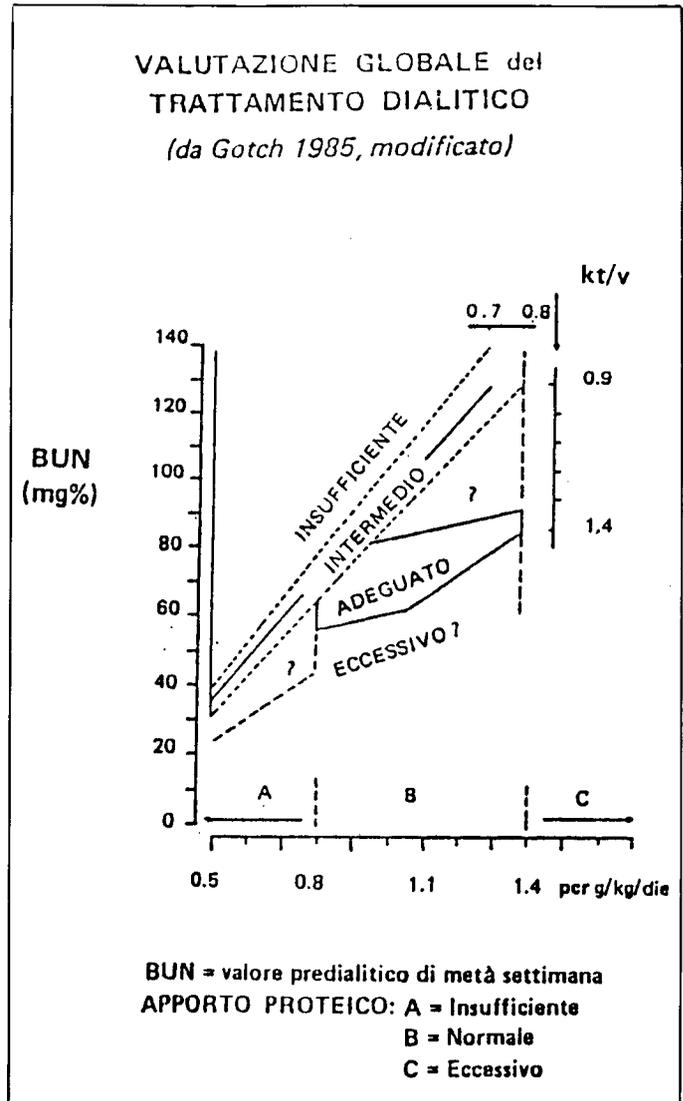


Fig. 4a - Nell'interpretazione dei risultati del NCDS, i fallimenti (punti bianchi) ed i successi (punti neri), analizzati in rapporto al tasso azotemico ed al PCR, sono divisi in modo statisticamente significativo dalla linea dei trattamenti corrispondenti ad un $KT/V = 0.9$: la maggior parte dei successi è sottostante a questa linea ($KT/V > 0.9$).

Fig. 4b - Le linee del trattamento con KT/V distinguono aree diverse di probabilità di fallimento, secondo l'interpretazione "meccanicistica".



BUN = valore predialitico di metà settimana
 APPORTO PROTEICO: A = Insufficiente
 B = Normale
 C = Eccessivo

In realtà, mancano casi con PCR così ingenti da causare TACu elevate anche in presenza di trattamenti con $Kt/V > 0.9$. Pertanto, è impossibile dire quale sia l'andamento clinico (evidenziato dalla PF) dei casi con azotemie elevate ma con Kt/V alti.

c) In sintesi, come segnalato dallo stesso Gotch, esaminando la Figura 4a, si nota che la maggior parte della casistica dei trattamenti con $Kt/V > 0.8$ appartiene a pazienti con TACu bassa e con

PCR adeguata (> 0.8). Il disegno sperimentale è muto per quanto riguarda l'uso di trattamenti con $Kt/V > 0.8$ in casi con TACu elevate, ovvero con PCR > 0.8 .

Tuttavia, nonostante queste limitazioni, si traggono dall'approccio meccanicistico alcune importanti conseguenze (8):

1) non sarebbe il livello di azotemia il parametro più predittivo dell'esito clinico del trattamento, ma la quantità di dialisi fornita in termini di clearance ureica

(Kt/V); si assiste in pratica tuttavia al rilancio dell'importanza dell'urea come parametro di adeguatezza dialitica soprattutto per il calcolo del Kt/V ($Kt/V =$ logaritmo naturale del rapporto azotemia pre/post dialisi (vedi dopo);

2) La durata della dialisi è inversamente proporzionale alla clearance per mantenere costante il prodotto KT . Sino a che punto può essere aumentata la clearance per diminuire il tempo? Su questa base, sono stati recente-

mente proposti trattamenti di 2 ore; più in generale, abbiamo assistito, un po' dovunque, ad una diminuzione dei tempi medi di dialisi, sotto gli standard ormai consacrati della "dialisi breve";

3) l'importanza della valutazione di un catabolismo proteico come indice prognostico del paziente trattato; i casi con bassa PCR sono infatti caratterizzati da un esito clinicamente scadente e, tuttavia, il NCDS non è in grado di dare indicazioni su quale sia in questi casi il parametro prevalente, in termini di importanza clinica, tra introito proteico, quantità di trattamento e livelli azotemici; dal punto di vista terapeutico, tuttavia, eliminati altri motivi di deperimento organico, l'approccio più razionale sembrerebbe un aumento dell'apporto dietetico da adottare in parallelo ad un aumento del Kt/V ; pertanto la quantificazione della PCR resta doverosa, e più sensibile dell'azotemia sia nell'individuazione di casi metabolicamente a rischio sia nel loro follow-up terapeutico.

Il modello cinetico dell'urea

Per tutta una serie di nuove (e vecchie) considerazioni, quindi, riemergono le piccole molecole come tossici a cui far riferimento e l'urea come molecola "chiave":

- 1) per la sua connessione al catabolismo proteico, anche se la sua tossicità diretta non è mai stata provata, come marker anche per altri tossici non ancora sicuramente identificati, ma di piccolo peso molecolare, ed ampiamente diffusibili;
- 2) l'urea diffonde rapidamente per tutto l'organismo, non lega le proteine ed ha un volume di di-

stribuzione molto vicino all'acqua corporea, quindi approssimativamente vicino al 60% del peso corporeo del paziente;

- 3) la conoscenza della quantità eliminata attraverso l'urina, e la conoscenza del volume di distribuzione, permettono di calcolare attraverso l'aumento della concentrazione dalla fine della dialisi all'inizio della dialisi successiva la generazione (G) endogena di urea, direttamente legata al catabolismo proteico (PCR) e quindi all'apporto proteico con la dieta. Si tratta di un prezioso strumento di monitoraggio clinica, che esplora con fedeltà il benessere del paziente, e serve come parametro di allarme per evidenziare precocemente quadri di iniziale cachessia;
- 4) come parametro per il calcolo del Kt/V : quest'ultima utilizzazione è quella attualmente più nota e sfruttata per il controllo biochimico, anche routinario, dell'adeguatezza del trattamento. Tuttavia, sarebbe un peccato non utilizzare tutte le potenzialità insite nei punti 3), 2) ed 1) che fanno dell'urea uno strumento per seguire non solo l'efficienza dialitica ma anche il metabolismo proteico dei singoli pazienti.

L'adozione del modello cinetico monocompartimentale proposto da Sargent e Gotch, e l'utilizzazione dei calcolatori, ha semplificato nettamente l'approccio a questo problema diminuendo le variabili da misurare o deducendole con il calcolo.

Per il modello mono-compartimentale, i dati si limitano a:

C01 = azotemia pre-dialisi 1;
 Ct1 = azotemia post-dialisi 1;
 C02 = azotemia pre-dialisi 2;
 Td = durata dialisi;
 Theta = durata intervallo totale

(dall'inizio dialisi 1 a inizio dialisi 2);

K_d = clearance dell'urea del dializzatore;

K_r = clearance renale residua;

K_{uf} = calo ponderale durante la dialisi.

Il modello si basa su due equazioni a due incognite, il tasso di generazione dell'urea (G), ed il suo Volume (V) di distribuzione. È necessario un computer, anche di piccole dimensioni, per poter risolvere il sistema. Esistono modelli a volume variabile, che tengono conto dell'incremento ponderale interdialitico. In una delle sue formulazioni più semplificate, il sistema può essere descritto come segue (Fig. 5):

1) La prima equazione dice che G nel periodo interdialitico è pari al prodotto dell'aumento della concentrazione dell'urea del periodo per il V.

$$G = \frac{(C_{02} - C_{01}) V}{\text{Theta}} \quad (2)$$

2) la seconda equazione (intervallo intra-dialitico) esprime il fatto che la quantità di dialisi (il prodotto della clearance per il tempo) determina il rapporto tra le concentrazioni di urea pre- e post dialitiche.

$$V = \frac{K_d \cdot T_d}{\ln \left(\frac{C_{01} - G/K_d}{C_{t1} - G/K_d} \right)} \quad (3)$$

N.B. Semplificando questa relazione (con G minime e V fisso: $G/K_d = 0$) si giunge alla nota equazione:

$$K_d \cdot T_d / V = \ln C_{01} / C_{02}$$

(Clearance urea x durata seduta / volume distribuzione urea = log. naturale (ln) rapporto concentrazioni pre-post dialitiche di urea).

Il calcolatore risolve il sistema con

un calcolo iterativo, cioè comincia con il dare un valore fittizio ad una delle incognite, ad esempio $G = G_1$, nell'equazione (3), ottenendo un primo valore di $V = V_1$. Questo valore V_1 viene inserito nell'equazione (2), ottenendo un secondo valore di $G = G_2$, che il computer paragona con il primo valore fittizio. Se i due valori di G sono diversi, il calcolatore ritorna al calcolo dell'equazione (3), inserendovi l'ultimo $G = G_2$ calcolato e ottenendo un secondo valore di $V = V_2$, da cui ottiene un nuovo valore di $G = G_3$.

Le iterazioni del calcolo continuano finché i valori di G convergono, cioè il calcolatore ottiene per due volte consecutive lo stesso valore ($G_n = G_{n-1}$). A questo punto, il sistema è in equilibrio ed i valori di G e di V sono quelli cercati.

La PCR è linearmente correlata al G e, nel paziente in equilibrio metabolico, esprime direttamente l'apporto proteico della dieta.

È un dato di notevole importanza perché permette di valutare dati azotemici, rapportandoli alla massa di proteine effettivamente catabolizzate dal paziente.

$$PCR = 4.37 (G + 0.39 W)$$

(dove W = peso paziente) (4)

L'uso completo del modello cinetico prevede di individuare una TCAu ottimale su cui stabilizzare pazienti diversi per mole, PCR e clearance residua e di modellare i parametri dialitici (K_d e T_d). La conoscenza del PCR permette di focalizzare l'attenzione alla dieta del paziente, sia nei casi di esagerato apporto proteico sia, soprattutto, nei casi a bassa PCR, quelli caratterizzati da una elevata incidenza di complicanze cliniche a lungo termine.

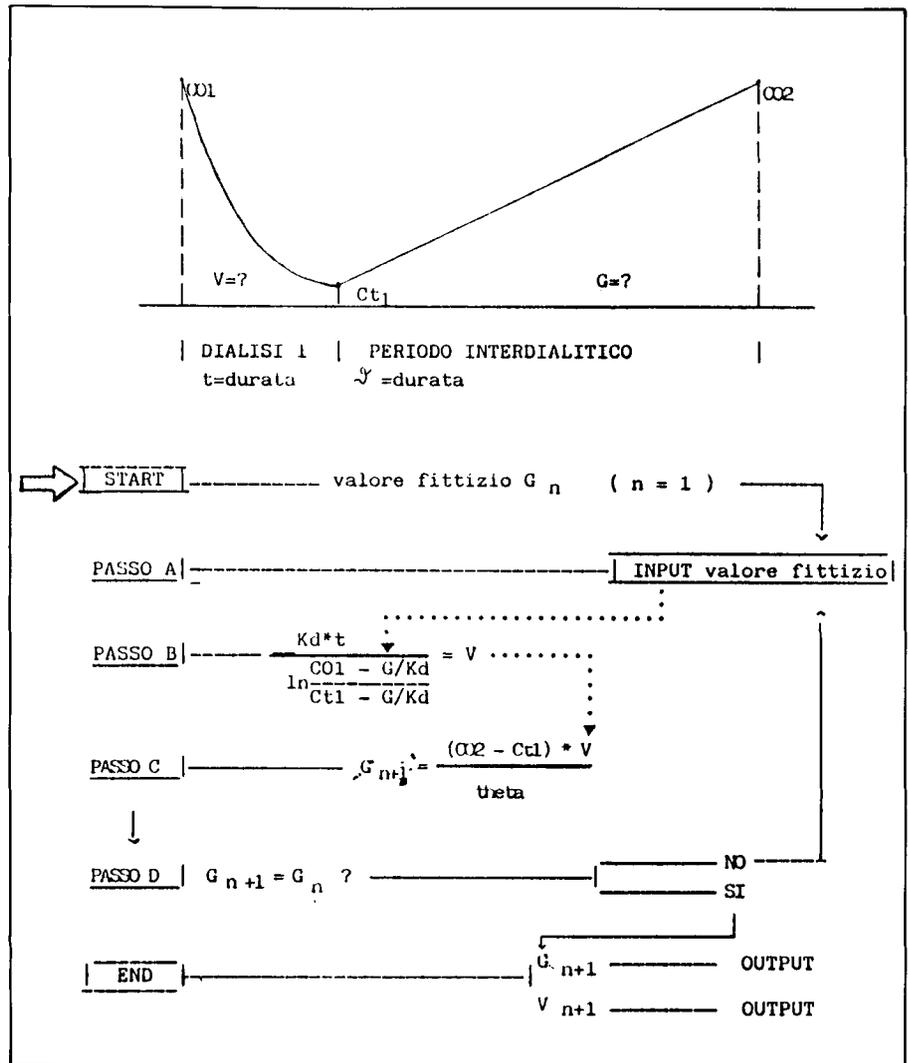


Fig. 5 - Rappresentazione grafica del modello compartimentale dell'urea e schematizzazione del relativo calcolo iterativo utilizzato dall'elaboratore elettronico.

Le "altre" piccole molecole... e altro

Eccettuata l'urea, soltanto la creatinina è stata utilizzata, limitatamente, come indice dialitico, soprattutto perché indipendente dalla dieta. Tuttavia, abbiamo visto come sia proprio questo peculiare collegamento a conferire all'urea la massima utilità attraverso il modello cinetico.

Attraverso i risultati del NCDS rivisti dall'interpretazione meccanicistica, la maggior correlazione rispetto alla stessa azotemia del

Kt/V con l'esito clinico può far supporre che altre piccole molecole "esistano" come tossici uremici, anch'esse collegabili al catabolismo proteico ma talora attive indipendentemente dall'urea. È verosimile tuttavia che sussistano altri elementi non tossici di danno che in talune circostanze si sommano al danno di natura tossica, sino a condizionare in modo preponderante il quadro clinico del paziente. È presumibile, ad esempio, che la bioincompatibilità o la scarsa tolleranza vascolare inneschino a livello

sistemico stati ingravescenti di sofferenza caratterizzati tra l'altro anche da catabolismo, anoressia e cachessia progressivi. In questa situazione è probabile che la nutrizione proteica spontanea diventi carente e che i livelli di azotemia scendano, in parallelo con la diminuzione del PCR. È presumibile che la componente tossica di questo quadro sia poco rilevante e l'esito clinico, per quanto infausto, sia poco modificabile agendo sull'efficienza depurativa del trattamento stesso.

Bibliografia

1. De Palma JR, Abukurah A, Rubini ME. Adequacy of haemodialysis. *EDTA* 1972; 9: 265.
2. Funck-Brentano JL, Man N. Neuropathy and "middle" molecules toxins. *Kidney Int* 1975; 7 (Suppl 3): S352.
3. Babb AL, Strand MJ, Uvelli DA, Milutinovic J, Scribner BH. Quantitative description of dialysis treatment: a dialysis index. *Kidney Int* 1975; 7 (Suppl 2): S23.
4. Cambi V. *Short Dialysis*. Boston: Martinus Nijhoff 1987; 76-81.
5. Lowrie EG, Teehan BP. Principles of prescribing dialysis therapy. Implementing recommendations for the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1983; 23 (Suppl 13): S113-22.
6. Henderson LW, Leypoldt JK. Quantitation and prescription of Therapy. *Hemofiltration*. Springer-Verlag 1986; 129-145.
7. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1985; 28: 526-34.
8. Gotch F. Kinetic modeling in hemodialysis. *Clinical Dialysis* 2nd Ed. Prentice-Hall 1990; 118-46.