

# Agenti osmotici tradizionali e alternativi in dialisi peritoneale

A. Fracasso, G. Bazzato

*Divisione di Nefrologia e Dialisi, O.C. Umberto I, Venezia - Mestre*

**L**e basi teoriche della dialisi peritoneale (DP) prevedono l'impiego del peritoneo come membrana semipermeabile in grado di creare un flusso di soluti bidirezionale tra sangue e dialisato ed eliminazione dei liquidi in eccesso per ultrafiltrazione (UF). Mentre lo scambio di soluti viene assicurato principalmente per diffusione attraverso la membrana peritoneale (MP), per ottenere una UF viene sfruttato il principio fisico della osmosi. Già nel 1877 Wegner descrisse la capacità da parte di una soluzione glucosata ipertonica iniettata in cavità addominale di creare un ultrafiltrato, dimostrando in seguito una correlazione diretta tra osmolarità della soluzione e volume di UF (1). Dal momento che soluti a basso peso molecolare sono in grado di generare una osmolalità maggiore per unità di massa, i cristalloidi furono considerati i più idonei come agenti osmotici. Numerosi studi successivi (2) individuarono nel glucosio la sostanza somaticamente attiva più

efficace e sicura. Negli anni 60 l'impiego della dialisi peritoneale intermittente (IPD) nel trattamento dell'uremia terminale, confermò l'efficacia del glucosio come agente osmotico in DP (3). Fu altresì chiaro, però, che il peritoneo non era una membrana semipermeabile "ideale" ma piuttosto una membrana permeabile ai soluti, permettendo quindi un rapido riassorbimento del glucosio con conseguente dissipazione del gradiente osmotico. La IPD che prevede alti flussi di dialisato e bassi tempi di stazionamento in peritoneo non mise in evidenza variazioni significative della UF. Nel 1976 (4) tuttavia, il concet-

to di dialisi a bassi flussi e lunghi periodi di permanenza del dialisato in peritoneo introdotto da Popovich, rese evidente la progressiva perdita del gradiente osmotico legato al riassorbimento del glucosio con conseguente riduzione della UF efficace a 2 - 3 ore. Valutando quelle che dovrebbero essere le caratteristiche di un agente osmotico "ideale" (Tab. I), questo dovrebbe essere in grado di determinare una alta e costante UF fornendo nello stesso tempo nutrimento al paziente, non essere tossico né per il paziente né verso le difese immunitarie locali peritoneali, mantenendo un pH "fisiologico" nella soluzio-

**TAB. I - CARATTERISTICHE DELL'AGENTE OSMOTICO "IDEALE"**

- mantenere pH e osmolalità "fisiologica" della soluzione
- garantire una prolungata UF
- essere scarsamente riassorbito
- essere completamente metabolizzato
- avere potere nutritivo
- non essere tossico e allergizzante
- basso costo

ne. Tra le sostanze osmoticamente attive presenti nei sistemi biologici, l'albumina sembra essere quella che più si avvicina al concetto di agente osmotico ideale. Gli altissimi costi però ne hanno condizionato l'impiego in DP.

## Agenti osmotici

### Glucosio

Il glucosio è attualmente l'agente osmotico più usato in dialisi peritoneale. Numerosi studi però hanno mostrato un rapido declino di tipo esponenziale della capacità di UF come conseguenza della caduta del gradiente osmotico legato al contemporaneo riassorbimento del glucosio dalla cavità addominale e dalla sua diluizione intraperitoneale per effetto della stessa UF (5). Nella Figura 1 si può vedere come dopo 2 - 3 ore di stazionamento del dialisato in peritoneo, si viene a creare un equilibrio delle forze osmotiche tra dialisato e plasma, cui corrisponde il riassorbimento del glucosio e l'abolizione della UF. Prolungando il tempo di stazionamento si assiste al processo inverso con riassorbimento dei liquidi (UF negativa); tale aspetto è particolarmente evidente durante lo scambio notturno. Inoltre l'assorbimento quotidiano di 150 - 200 g di glucosio determina uno stimolo alla secrezione di insulina con ipertrigliceridemia e obesità (6). Tra gli altri inconvenienti legati al glucosio impiegato come agente osmotico sono da ricordare l'inibizione delle difese immunitarie intraperitoneali (opsonizzazione e fagocitosi macrofagica) dovuta al basso pH della soluzione (7); le lesioni strutturali peritoneali per effetto del prolungato contatto della membrana

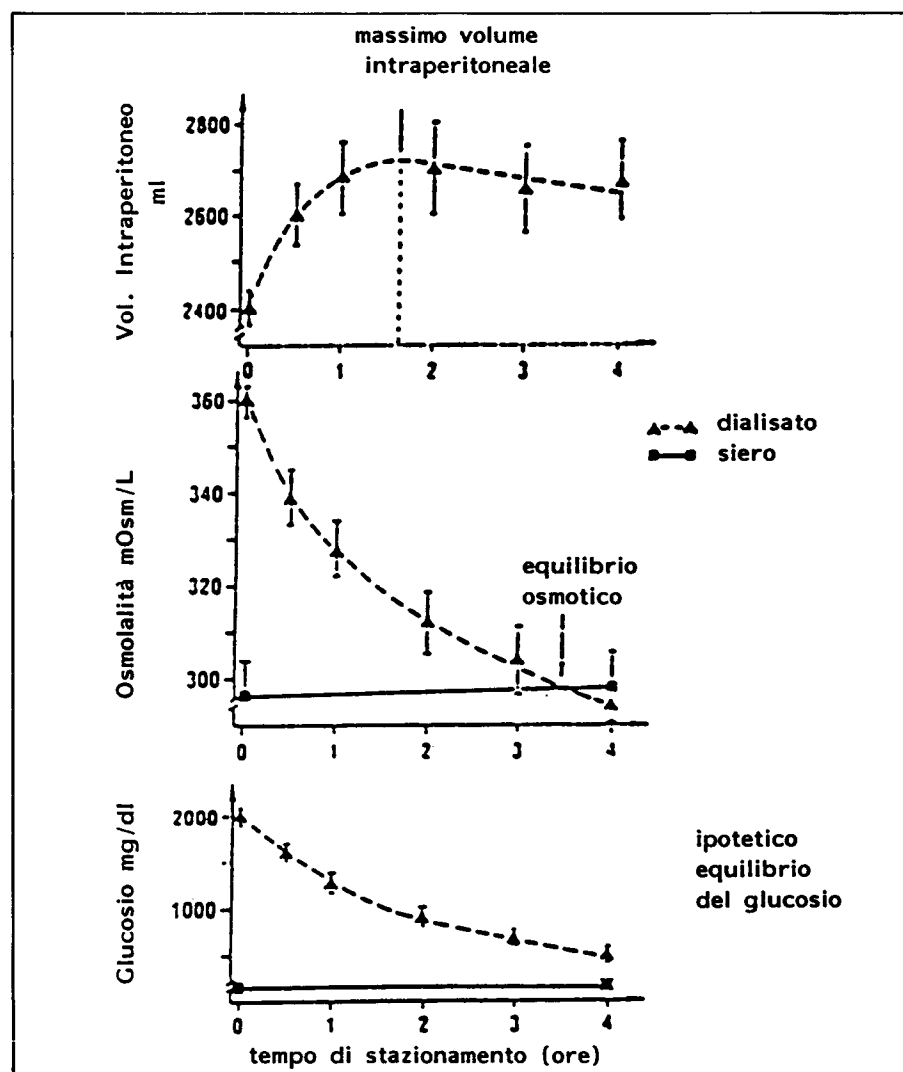


Fig. 1 - Volumi intraperitoneali, osmolalità e concentrazioni di glucosio del dialisato e siero durante uno scambio di 4 ore con soluzione al 2.5% di glucosio (modificato da Nolph: *Peritoneal anatomy and physiology. Replacement of renal function by dialysis*, Kluwer publ. 1989).

con la soluzione iperosmolare. Importante da ricordare, inoltre, l'azione tossica esercitata dai prodotti di degradazione del glucosio come l'acido formico e il 5-idrossimetilfurfurolo i quali sono in soluzione nel dialisato in quantità direttamente proporzionale al tempo di stoccaggio delle sacche e sono stati da alcuni Autori indicati come causa di perdita della capacità di UF peritoneale (8).

Queste considerazioni hanno stimolato numerosi Autori nella ricerca di un agente osmotico metabolicamente più sicuro e in grado di esercitare una UF prolungata impiegando soluzioni più "fisiologiche" e attive per lunghi periodi di stazionamento.

A tale scopo gli investigatori hanno indirizzato le loro ricerche verso molecole a basso e alto peso molecolare.

## Agenti a basso peso molecolare (Tab. II)

I primi studi eseguiti con agenti osmotici a basso PM diversi dal glucosio furono intrapresi nell'intento di trovare una sostanza in grado di ridurre al minimo gli effetti indesiderati del carico glucidico più che ad aumentare la capacità di UF del dialisato. A tale scopo furono sperimentate numerose sostanze con PM minore del glucosio e differenti vie metaboliche, in grado di assicurare un minore o assente stimolo insulinemico e carico calorico. Nella maggior parte dei casi, però, il riassorbimento transperitoneale di queste sostanze era superiore alle possibilità metaboliche dell'organismo risultando in una grave sindrome iperosmolare o, come nel caso dello xilitolo (9), in una acidosi lattica. Tra queste sostanze, due furono impiegate anche se per brevi periodi di tempo nell'uomo, con risultati alterni: il glicerolo e gli aminoacidi.

**Glicerolo:** è uno zucchero prodotto naturalmente durante la glicolisi, ha un PM di 92 D ed è comunemente impiegato in clinica nella terapia dell'edema cerebrale, glaucoma e sindrome da disequilibrio dialitico. Per il suo basso PM il glicerolo è in grado di esercitare un alto potere osmotico per unità di massa ma, essendo riassorbito in quantità maggiore ed in minor tempo del

glucosio determina, a differenza di quest'ultimo, una UF netta minore e di più breve durata. Sebbene studi condotti acutamente impiegando il glicerolo come agente osmotico non hanno evidenziato iperglicemie ed iperinsulinismo, trial a lungo termine hanno mostrato un progressivo incremento sia della glicemia che dell'insulinemia con tutti i problemi ad essi legati come obesità e ipertrigliceridemia. L'elevata concentrazione sierica di glicerolo è inoltre alla base delle sindromi iperosmolari segnalate in letteratura (10).

**Aminoacidi:** il razionale per l'uso di soluzioni con aminoacidi (PM 100-200 D) in dialisi peritoneale è basato sull'osservazione che i pazienti in CAPD perdono giornalmente col dialisato effluente quote di proteine ed aminoacidi nell'ordine di circa 8 e 3 g rispettivamente. L'impiego di tali soluzioni sembrava, almeno teoricamente, in grado di fornire oltre ad una buona UF, una correzione del bilancio azotato, negativo in questi pazienti.

Studi di Oreopoulos sia in modelli animali che nell'uomo, mostrarono che soluzioni all'1 e 2% di aminoacidi determinavano una UF sovrapponibile a quella ottenuta con soluzioni ipertoniche al 2.5 e 4.25 g % di glucosio (11,12). Furono infatti impiegate alternativamente soluzioni all'1% di aminoacidi e 2.5% di glucosio per un periodo di

4 settimane con risultati soddisfacenti sia per quanto riguarda la UF che lo stato nutrizionale. Tuttavia Dombros in uno studio a lungo termine non ha rilevato nei suoi pazienti variazioni dello stato nutrizionale, segnalando invece, un aumento dei valori dell'urea e acidosi metabolica, mettendo inoltre in evidenza il problema del rapporto tra aminoacidi essenziali e non essenziali della soluzione (13). L'alto costo poi ha notevolmente ridotto lo sviluppo di tale tecnica.

## Agenti ad alto peso molecolare

Un approccio alternativo all'uso di molecole di piccole dimensioni come agenti osmotici è stato affrontato impiegando molecole di grossa taglia (> 20.000 D). Tali sostanze, a causa del loro ridotto riassorbimento, sarebbero in grado di determinare una riduzione del carico calorico con una UF prolungata nel tempo. Tuttavia per ottenere una UF soddisfacente, sono necessarie concentrazioni molto più elevate rispetto alle piccole molecole con conseguente iperviscosità del soluto e possibili effetti allergici. Come già detto, l'albumina (PM 68.000 D) sarebbe l'agente osmotico ideale, ma gli alti costi ne hanno condizionato l'impiego. I primi tentativi nell'impiegare molecole ad alto PM furono di Jirka nel 1967 (14) il

TAB. II - AGENTI OSMOTICI A BASSO PESO MOLECOLARE (PM)

	PM	Svantaggi
Glucosio	182	immunologici, obesità, dislipidemia
Fruttosio	182	simili al glucosio, S. iperosmolare
Xilitolo	152	acidosi lattica, S. iperosmolare
Sorbitolo	122	S. iperosmolare
Glicerolo	92	bassa UF, S. iperosmolare
Aminoacidi	75-214	acidosi, iperazotemia, difficoltà di formula, alti costi

quale dimostrò nel cane che soluzioni al 6% di destrano erano in grado di impedire il riassorbimento del dialisato, senza però produrre una UF adeguata. Probabilmente tali scoraggianti risultati erano secondari ad una insufficiente concentrazione di destrano (1 mMol/L) che non era in grado di opporsi all'effetto osmotico sviluppato dall'albumina sierica (0.66 mMol/L) nei capillari peritoneali, e al ridotto tempo di stazionamento. In seguito gli studi si focalizzarono su macromolecole neutre o cariche elettricamente (Tab. III). Twardowski dimostrò *in vitro* l'effetto osmotico di polimeri polianionici (PM 90.000-500.000 D) e policationici (PM 40.000-250.000 D), ma successivi studi in modelli animali evidenziarono la tossicità peritoneale di tali composti (15). Gli stessi Autori hanno quindi studiato il ruolo della gelatina (PM 20.000-35.000 D) come agente osmotico. Soluzioni al 9% infuse in cavità peritoneale di ratti, erano in grado di mantenere una buona UF per oltre 7 ore. Tuttavia non esistono dati relativi al metabolismo ed eventuale tossicità della gelatina riassorbita e dei suoi metaboliti.

Un discorso a parte meritano i polimeri del glucosio. Partendo dal presupposto che il glucosio è l'agente osmotico più sicuro ed efficace, numerosi studi sono stati eseguiti per appurare l'efficacia osmotica di

macromolecole composte da polimeri del glucosio (PG) (PM 20-22.000 D). Questi sono stati isolati per idrolisi e frazionamento dall'amido e sono costituiti da oligopolisaccaridi composti da catene glucidiche di lunghezza variabile costituite da 4 a 300 unità di glucosio. È stato infatti dimostrato (16) che tali sostanze sono in grado di produrre UF per periodi superiori a 12 ore con un riassorbimento peritoneale per ml di UF nettamente inferiore a quello del glucosio, ridotta risposta insulinica e clearance peritoneali sovrapponibili a quelle ottenute con dialisi peritoneale standard.

Mistry ha dimostrato che soluzioni isotoniche di PG riescono ad essere osmoticamente attive, come l'albumina, attraverso il meccanismo della colloid-osmosi (17). Inoltre, soluzioni ipo-osmolari sono ancora in grado di produrre UF per un periodo superiore alle 12 ore. Unico problema è l'accumulo nel sangue di sostanze prodotte dal metabolismo dei PG come il maltosio che in questi pazienti si riscontra a concentrazioni 6 volte superiori a quelle rilevate nel plasma di uremici in terapia conservativa. Tuttavia nessun paziente ha presentato sintomi collaterali collegabili alla maltosemia (18). Recentemente gli stessi Autori hanno condotto uno studio di 6 mesi con 3 scambi di soluzioni all'1.36% di glucosio e una, notturna di 12 ore, impiegan-

do soluzioni di PG al 7.5% ottenendo durante tale periodo una UF netta di 500-900 ml senza rilevare alcun effetto collaterale. Tali studi sono molto incoraggianti per quanto riguarda un uso futuro dei PG soprattutto negli scambi con lunghi periodi di permanenza del dialisato in peritoneo come quelli notturni e segnatamente nei pazienti diabetici nei quali il riassorbimento del glucosio è un problema di fondamentale importanza.

## Conclusioni

Da quanto esposto si può concludere che attualmente il glucosio è ancora l'agente osmotico più sicuro ed efficace. I polimeri del glucosio, però, sembrano in grado di produrre una adeguata UF e clearance peritoneali riducendo i problemi metabolici legati alla dialisi peritoneale standard.

In futuro probabilmente, una giusta combinazione di sostanze osmotiche a basso e alto PM come ad esempio glucosio e PG oppure aminoacidi e PG con il loro effetto sinergico potranno offrire un più adeguato profilo di UF, rapido per gli agenti a basso PM e prolungato per quelli ad alto, fornendo inoltre un giusto apporto calorico e aminoacidico.

**TAB. III - AGENTI OSMOTICI AD ALTO PESO MOLECOLARE (PM)**

	PM (x 1000)	Svantaggi
Polianioni	90-500	tossici peritoneo
Policationi	40-60	instabilità cardiovascolare
Destrano	60-250	bassa UF, metabolismo?
Gelatina	20-35	allergizzante, viscosità, metabolismo?
Polimeri Glucosio	20-22	accumulo maltosio

## Bibliografia

1. Wegner G. Chirurgische bemerkungen über die peritonealhöle, mit besonderer brücksichtigung der ovariotomie. Arch Klin Chir 1877; 20: 51.
2. Cunningham RS. Studies on absorption from serious cavities. III. The effect of dextrose upon the peritoneal mesothelium. Am J Physiol 1920; 53: 458.
3. Palmer RA, Quinton WE, Gray JF. Prolonged peritoneal dialysis for cronic renal failure. Lancet 1964; i: 700.
4. Popovich RP, Moncrief JW, Denchard J. The definition of the novel portable/wearable equilibrium dialysis technique. (Abstract) Trans ASAIO 1976; 5: 64.
5. Pyle WK, Popovich RP, Moncrief JW. Mass transfer evaluation in peritoneal dialysis. In Moncrief JW e Popovich RP, eds. CAPD Update, Masson 1981; 35.
6. Hain H, Kessel M. Aspects of new solutions for peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transpl 1987; 2: 67.
7. Duwe AK, Vas SI, Weatherhead JF. Effect of the composition of peritoneal dialysis fluid on chemiluminescence phagocytosis and bacterial activity *in vitro*. Infect Immunity 1981; 33: 130.
8. Henderson I, Gokal R. Loss of ultrafiltration. In: Gokal ed. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Churchill-Livingston 1986; 218.
9. Bazzato G, Coli U, Landini S, et al. Xylitol and low dosage of insulin: new perspectives for dialytic uremic patients on CAPD. Perit Dial Bull 1982; 2: 161.
10. Heaton A, Ward KD, Jhonston DG. Evaluation of Glycerol as an osmotic agent for CAPD in end stage renal failure. Clin Sci 1986; 70: 23.
11. Oreopoulos DG, Crassweller P, Kartizoglou A. Amino Acids as an osmotic agent in continuous peritoneal dialysis. In: Legrain M ed. CAPD. Excerpta Medica 1979; 335.
12. William PF, Marliss EB, Anderson GH, Oreopoulos DG. Amino Acids absorption following intraperitoneal administration. Perit Dial Bull 1982; 2: 124.
13. Dombros N, Prutis K, Tong M. Six month overnight intraperitoneal Amino Acids in CAPD patients. Nephrol Dial Transpl 1988; 3: 556.
14. Jirka J, Kotkova E. Peritoneal dialysis by iso oncotic dextran solution in anesthsized dogs: intraperitoneal fluid volume and peritoneal concentration in the irrigation fluid. Proc EDTA 1967; 4: 141.
15. Twardowski ZJ, More H, McGary T, Poskuta M, Hirszel P, Sathakis C. Polymer as osmotic agents in peritoneal dialysis. Perit Dial Bull 1984; 4: S125.
16. Mistry CD, Mallick NP, Gokal R. The advantages of Glucose polymer (MW 20,000) as an osmotic agent in CAPD. Proc EDTA 1985; 22: 415.
17. Mistry CD, Gokal R, Mallick NP. Ultrafiltration with isosmotic solution during long peritoneal dialysis exchanges. Lancet 1987; ii: 178.
18. Mistry CD, Fox JE, Mallick NP, Gokal R. Circulating Maltose and Isomaltose in chronic renal failure. Kidney Int 1987; 32: S210.