

Malnutrizione e adeguatezza dialitica nei pazienti in dialisi peritoneale: due facce della stessa medaglia?

Articoli originali

Giuseppe Leonardi¹, Maria Grazia Arcidiacono², Irma Figlia³, Gemma Patella³, Alessandro Comi³, Paola Cianfrone³, Giuseppe Coppolino³, Michele Andreucci³

1 UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Antonio Perrino", Brindisi

2 UOC Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consorziale Policlinico", Bari

3 Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Università "Magna Graecia", Catanzaro



Giuseppe Leonardi

Corrispondenza a:

Dr. Giuseppe Leonardi

UOC Nefrologia e Dialisi – Ospedale "A. Perrino" Brindisi

SS7 per Mesagne, 72100, Brindisi, Italia

Tel: 0831537648

Email: giuseppe.leonardi@asl.brindisi.it

ABSTRACT

Adeguatezza dialitica e uno stato di "eunutrizione" sono due elementi essenziali da considerare nella valutazione del paziente in trattamento dialitico sostitutivo.

L'inadeguatezza dialitica spesso si associa alla malnutrizione, e la combinazione di questi due fattori ne peggiora significativamente la prognosi.

Nel seguente studio, monocentrico e prospettico, è stata testata la correlazione tra markers nutrizionali e adeguatezza dialitica in una coorte di pazienti in trattamento dialitico peritoneale, seguiti stabilmente per due anni.

È stata quindi verificata l'ipotesi che la modifica della terapia dialitica volta al raggiungimento dei parametri di adeguatezza potesse contestualmente migliorare i parametri metabolici.

Pur non essendoci pazienti francamente malnutriti, il gruppo di pazienti "inadeguati" con $Kt/V < 1.7$ aveva, alla rilevazione basale, un valore di nPCR (*normalized protein catabolic rate*) significativamente più basso. In questo stesso gruppo le misure terapeutiche hanno consentito, dopo circa 6 mesi, un complessivo miglioramento del Kt/V e di nPCR, con altri parametri nutrizionali (come peso corporeo, albumina, prealbuminemia, colesterolemia totale) rimasti stabili.

Al termine del periodo di follow-up il Kt/V degli "inadeguati" (< 1.7) si è confermato su valori più alti rispetto al basale, raggiungendo al 12° ed al 24° mese una significatività statistica. Una precoce individuazione di uno stato di inadeguatezza dialitica ha consentito pertanto l'esecuzione tempestiva di modifiche volte al miglioramento della terapia sostitutiva, resa "adeguata", e un temporaneo miglioramento dello stato nutrizionale del paziente per circa 6 mesi.

Successivamente, nonostante il miglioramento persistente del Kt/V , si è assistito a una nuova riduzione dell'nPCR.

PAROLE CHIAVE: dialisi peritoneale, malnutrizione, adeguatezza dialitica

Introduzione

La malnutrizione è un'importante problematica nei pazienti con malattia renale cronica. Può insorgere già dai primi stadi, peggiorare con il progredire della malattia e influire sull'efficienza della metodica dialitica. Sin dagli stadi iniziali di CKD si verifica in una percentuale elevata di pazienti (35-70%) un inadeguato apporto di nutrienti causato da una progressiva perdita di appetito [1]. Uno stato pro-infiammatorio [2] e la riduzione dell'attività fisica, in particolar modo nelle fasi avanzate di malattia renale cronica, contribuiscono alla deplezione protido-energetica [3].

È stato dimostrato come la malnutrizione si sviluppi principalmente nei pazienti in dialisi peritoneale che perdono la funzione renale residua [4].

Gli esperti della Società Internazionale di Nutrizione Renale e Metabolismo (ISRNM) hanno introdotto già nel 2008 il termine '*Protein-Energy Wasting*' (PEW) per descrivere uno "stato di diminuzione delle riserve corporee di proteine e combustibili energetici (proteine corporee e masse grasse)" [5]. Perché si possa parlare quindi di PEW, è necessario che almeno tre criteri di ciascuna delle quattro categorie (parametri biochimici, massa corporea totale, massa muscolare, intake dietetico) siano soddisfatti.

Parametri Biochimici
Albumina sierica < 3.8 g per 100 ml
Pre-Albumina sierica < 30 mg per 100
Colesterolemia <100 mg per 100 ml
Massa Corporea totale
BMI < 23kg/m ²
Perdita di peso non intenzionale: perdita del 5% in 3 mesi o 10% in 6 mesi
Percentuale grasso corporeo totale < 10%
Massa Muscolare
Perdita di massa muscolare del 5% in 3 mesi o del 10% in 6 mesi
Riduzione dell'area muscolare del braccio del 10% rispetto al 50° percentile della popolazione di riferimento
Intake Dietetico
Intake proteico (DPI) < 0.8 g / kg / die (non seguendo volontariamente dieta ipoproteica) per almeno due mesi, consumo energetico < 25 kcal/kg/die per almeno due mesi

Tabella I: Criteri di definizione per il Protein Energy Wasting [5].

Utilizzando i programmi di modellizzazione cinetica, è possibile stimare nel paziente in dialisi l'intake proteico catabolico attraverso il *protein equivalent of nitrogen appearance* (PNA), anche chiamato *Protein Catabolic Rate* (PCR). Il mantenimento di un valore target nel range 1.0-1.2 g/die è raccomandato dalle linee guida americane ed europee [6].

L'adeguatezza dialitica tiene conto dell'adeguatezza depurativa (adeguata rimozione di tossine uremiche) e quella ultrafiltrativa (adeguata rimozione di fluidi).

L'adeguatezza dialitica dipende da diversi fattori, alcuni dei quali non modificabili, come i parametri antropometrici del paziente, le caratteristiche della membrana peritoneale o la velocità di diffusione, oltre ad altri modificabili. Per migliorare l'adeguatezza dialitica può essere incrementata la dose dialitica, utilizzando un volume di carico maggiore (nei limiti della capienza addominale del paziente), il numero di scambi e il tempo di sosta, adattando il trattamento alle caratteristiche della membrana peritoneale [7].

In base alle evidenze attuali, la dose minima di Kt/V totale, in pazienti non cardiopatici, dovrebbe essere di almeno 1.70 e quella della ClCr totale pari ad almeno 54 litri/settimana/1.73 mq.

Il peso corporeo del paziente ha una forte rilevanza nella determinazione del Kt/V. Un decremento ponderale causa un incremento del Kt/V, mentre un incremento ne provoca una diminuzione e viceversa [8].

Ne risulta che il Kt/V è spesso più alto in pazienti malnutriti (per effetto della riduzione del volume di distribuzione) ed è più basso nei pazienti obesi. Per questo motivo, nel calcolo della clearance dei soluti è preferibile utilizzare il peso ideale o un programma di modellizzazione cinetica.

Materiali e metodi

Disegno dello studio e partecipanti

Lo scopo di questo studio, monocentrico e prospettico, è stato quello di testare la correlazione tra markers nutrizionali (in primis nPCR) e adeguatezza dialitica in una coorte, stabile, di pazienti in trattamento dialitico peritoneale.

La popolazione in esame è rappresentata da 30 pazienti in trattamento dialitico peritoneale, seguiti stabilmente per 24 mesi.

In questo intervallo di tempo si sono eseguite le visite periodiche mensili. Sono state prese in considerazione le visite di controllo eseguite a 6, 12, 24 mesi dall'inizio dello studio.

Dopo lo screening iniziale, il trattamento dialitico dei pazienti "inadeguati" (Kt/V<1.7) è stato personalizzato in rapporto alle loro esigenze cliniche, in modo da migliorarne il Kt/V. È stato quindi analizzato l'impatto della modifica della terapia dialitica sui markers nutrizionali al fine di dimostrare l'importanza di una precoce e sinergica valutazione dei parametri dialitici, nutrizionali e metabolici.

Sono stati considerati i seguenti criteri di inclusione/esclusione:

criteri di inclusione:

- Età > 18 anni
- Età dialitica ≥ 12 mesi
- Sottoscrizione del consenso informato

Criteri di esclusione:

- scompenso cardiaco congestizio
- malattia epatica in stadio avanzato
- patologie neoplastiche acute
- recenti episodi di peritonite od ospedalizzazioni negli ultimi 3 mesi
- evidenza di stati infiammatori acuti

	INADEGUATEZZA DIALITICA	ADEGUATEZZA DIALITICA
Pazienti	15	15
Età (anni)	63.3 ± 14.1	57.9 ± 14.1
Età dialitica (anni)	2.3 ± 0.95	2.5 ± 0.82
Sesso		
M	13	9
F	2	6
Nefropatia di Base		
Glomerulonefrite	6	2
IRC NDD	1	6
Nefroangiosclerosi	0	1
Diabete	5	1
Malformazioni Urinarie	0	3
ADPKD	2	0
Altre	1	2

Tabella IIA: Caratteristiche dei due gruppi.

Metodica Dialitica	INADEGUATEZZA DIALITICA	ADEGUATEZZA DIALITICA	p value
CAPD	10	7	NS
APD	5	8	NS
Kt/V	1.48 ± 0,57	2,19 ± 0,29	–
Circonferenza addominale (cm)	102.5 ± 17.2	92.9 ± 15.2	NS
BMI (Kg/m ²)	23,45±1,70	24.30±1,67	NS
Peso corporeo (kg)	69,2±10,19	71,7±11,85	NS
Albumina (g/dl)	3,7±0,4	4,0±0,4	NS
Pre-albumina (g/dl)	0,29±0,06	0,35±0,07	NS
Colesterolo tot (mg/dl)	164,27±46,71	171,23±32,61	NS
Trigliceridi (mg/dl)	159,26 ± 100,09	134 ± 44	NS
nPCR	0.72 ± 0.22	0.93 ± 0.16	p<0.01
Diuresi Residua (ml)	1000 ± 644	1500 ± 856,35	NS
UF (ml)	771,43 ± 400	654 ± 554,73	NS
PAS (mmHg)	133 ± 18	130 ± 22	NS
Fumatori	2	2	NS
Pregressa Mal. Cardiovascolare	1	1	NS

Tabella IIB: caratteristiche dei due gruppi. IRC NDD: Insufficienza renale cronica di non definita diagnosi; ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease; CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; APD: Automated Peritoneal Dialysis.

Il campione era complessivamente caratterizzato da una prevalenza di fumatori del 13.33% e da una bassa prevalenza di pazienti affetti da malattia cardiovascolare pregressa (6.9%) intesa come presenza di Ictus, infarto acuto del miocardio, scompenso cardiaco, malattia cardiovascolare periferica.

Adeguatezza dialitica

Secondo quanto indicato dalle linee guida ISPD, la valutazione dell'adeguatezza dialitica è stata eseguita valutando il Kt/V settimanale [6], dato dalla somma del Kt/V peritoneale (ottenuto dal dialisato peritoneale collezionato nelle 24 ore) e dal Kt/V renale (ottenuto dalle urine delle 24 ore).

Si è considerato "inadeguato" un Kt/V settimanale inferiore a 1.7; la popolazione è stata divisa in due gruppi:

- gruppo 1: pazienti "adeguati" con Kt/V > 1.7
- gruppo 2: pazienti "inadeguati" con Kt/V < 1.7

La classificazione secondo lo stato di adeguatezza/inadeguatezza è stata eseguita dopo circa 12 mesi dall'avvio del trattamento dialitico peritoneale, in condizioni di stabilità clinica.

Markers Nutrizionali

I parametri nutrizionali considerati nello studio sono stati: nPCR, BMI, albuminemia, pre-albuminemia, trigliceridemia, colesterolemia totale. L'nPCR è stato calcolato, tramite programma di modellizzazione cinetica, usando la formula di Tattersall: nPCR g/kg/giornaliero = 149.7 × G/V + 0.17, in cui G/V = [(Uv × Uc) + (Dv × Dc)]/1440 V (Uv = volume urinario nelle 24 ore; Uc = azoturia collezionata su urine 24 ore; Dv = volume di dialisato collezionato nelle 24 ore; Dc = urea collezionata su dialisato delle 24 ore).

La valutazione dell'assetto nutrizionale e di una eventuale presenza di *dispersione protido energetica* è stata eseguita seguendo i criteri ISRN (si veda Tabella I).

Analisi Statistica

Le differenze tra i gruppi sono state testate attraverso t-test per campioni non appaiati per le medie e chi-square per le prevalenze. Inoltre, per la seconda parte dell'analisi sono stati eseguiti dei test di analisi statistica per "misure ripetute" per valutare il cambiamento dei parametri laboratoristici, dialitici e metabolici entro gli stessi pazienti nel tempo.

Risultati

Nella popolazione dei 30 pazienti in trattamento dialitico peritoneale presi in esame, non vi sono state rilevazioni di *protein energy wasting* conclamato, nonostante le percentuali attese (18-54%) [9].

All'inizio dello studio i pazienti del gruppo con inadeguatezza dialitica (Kt/V 1.48 ± 0.57) erano caratterizzati rispetto ai controlli (Kt/V 2.19 ± 0.29) da: un'età maggiore (63.3 ± 14.1 vs. 57.9 ± 14.1 anni), un valore di circonferenza addominale più elevato (102.5 ± 17.2 vs. 92.9 ± 15.2 cm), diuresi meno conservata (1000 ml [725-1425] vs. 1500 ml [650-1700]), una pressione arteriosa sistolica più elevata (133 ± 18 vs. 130 ± 22 mmHg).

Per quanto riguarda i parametri nutrizionali, nei pazienti inadeguati (Kt/V 1.48 ± 0.57) si riscontravano, alla visita basale e in rapporto ai pazienti "adeguati", valori di albuminemia inferiori (3.7 ± 0.4 mg/dL vs 4.0 ± 0.4 mg/dL), valori maggiori di trigliceridemia (159 ± 100 mg/dL vs 134 ± 44 mg/dL), valori di pre-albuminemia più bassi (0.29 ± 0.06 g/dL vs 0.35 ± 0.07 g/dL) e valori di protein catabolic rate nPCR significativamente più bassi (0.72 ± 0.22 vs 0.93 ± 0.16 p<0.01).

Nel gruppo degli "inadeguati" si è provveduto quindi a incrementare al mese M₀ il tempo di sosta e/o il numero di scambi e/o a modificare la concentrazione del dialisato o il tipo di modalità dialitica, passando in alcuni casi dalla modalità CAPD alla modalità APD (si veda Tabella III).

Si è pertanto studiato nel follow-up l'andamento dei parametri nutrizionali nei due gruppi (Tabella IV-V).

PASSAGGIO DA CAPD AD APD	13%
AUMENTO DEI TEMPI DI SOSTA	27%
MODIFICA CONCENTRAZIONE DIALISATO	60%

Tabella III: Elenco delle modifiche terapeutiche eseguite per migliorare l'adeguatezza dialitica nel gruppo degli "inadeguati".

GRUPPO 1 – ADEGUATEZZA DIALITICA	M0	M6	M12	M24	p value
PROTEIN CATABOLIC RATE (nPCR)	0.93 ± 0.16	0.95 ± 0.18	0.89 ± 0.12	0.83 ± 0.14	NS
ALBUMINEMIA (g/dL)	4.0 ± 0.4	3.92 ± 0.6 p : ns	3.87 ± 0.7 p : ns	3.86 ± 0.30 p : ns	NS
PRE-ALBUMINEMIA (g/dL)	0.35 ± 0.07	0.32 ± 0.09	0.31 ± 0.05	0.32 ± 0.04	NS
COLESTEROLO TOT (mg/dL)	171.23 ± 32.61	183.27 ± 29.61	187.45 ± 25.31	182.31 ± 34.61	NS
TRIGLICERIDI (mg/dL)	134 ± 45.34	147.21 ± 57.21	149.25 ± 39.13	142.37 ± 32.67	NS
Kt/V	2.19 ± 0.29	1.92 ± 0.32 p<0.05	1.87 ± 0.21 p<0.05	1.85 ± 0.41 p<0.05	
EMOGLOBINA (g/dL)	11.76 ± 1.32	11.56 ± 0.92	11.72 ± 1.23	11.94 ± 1.94	NS
DIURESIS RESIDUA (mL/die)	1500 ± 856.35	1476 ± 732.15	1323 ± 892.12	1363 ± 807.23	NS
PESO CORPOREO (kg)	71.7 ± 11.85	70.3 ± 10.55	72.0 ± 9.32	72.5 ± 8.68	NS

Tabella IV: Andamento dei parametri nel gruppo 1 "adeguati".

GRUPPO 2 – INADEGUATEZZA DIALITICA	M0	M6	M12	M24	p value
PROTEIN CATABOLIC RATE (nPCR)	0.72 ± 0.22	1.29 ± 0.61 p<0.01	0.92 ± 0.35 p<0.01	0.79 ± 0.18 p : NS	
ALBUMINEMIA (g/dL)	3.7 ± 0.4	3.63 ± 0.35	3.61 ± 0.43	3.52 ± 0.5	NS
PRE-ALBUMINEMIA (g/dL)	0.29 ± 0.06	0.27 ± 0.04	0.25 ± 0.07	0.26 ± 0.07	NS
COLESTEROLO TOT (mg/dL)	16.27 ± 46.71	172.12 ± 42.33	175.23 ± 39.71	176.21 ± 38.54	NS
TRIGLICERIDI (mg/dL)	159.26 ± 100.09	157.39 ± 46.89	162.22 ± 37.99	169.67 ± 37.34	NS
Kt/V	1.48 ± 0.57	1.67 ± 0.48 p : ns	1.74 ± 0.36 p<0.01	1.79 ± 0.43 p<0.01	
EMOGLOBINA (g/dL)	11.96 ± 1.54	11.32 ± 1.32	11.63 ± 1.13	11.52 ± 1.26	NS
DIURESIS RESIDUA (mL/die)	1000 ± 273	856 ± 367 p : ns	701 ± 178 p<0.01	592.85 ± 473.25 p<0.01	
PESO CORPOREO (kg)	69.2 ± 10.19	66.7 ± 9.87	67.2 ± 11.3	70.6 ± 9.20	NS

Tabella V: Andamento dei parametri nel gruppo 2 “inadeguati”.

	INADEGUATEZZA DIALITICA	ADEGUATEZZA DIALITICA
Dropout	28.57%	14%
Exitus	7.1%	7.1%
CAUSE DI DROPOUT		
Peritoniti	50%	0
Esaurimento metodica	50%	50%
Burn-out del paziente	0%	50%

Tabella VI: Dropout ed Exitus nei due gruppi, dopo 24 mesi.

Le misure volte al miglioramento dell'adeguatezza dialitica nel gruppo 2 (“inadeguati”) hanno consentito, dopo 6 mesi e dopo l'esecuzione di un PET test, secondo linee guida ISPD, un complessivo miglioramento del Kt/V (da 1.48 ± 0.57 a 1.67 ± 0.48) e di nPCR (da 0.72 ± 0.22 a 1.29 ± 0.61).

Al termine dello studio, il Kt/V nel gruppo degli inadeguati si è mantenuto su valori più alti rispetto al basale, raggiungendo al 12° ed al 24° mese una significatività statistica. Il *protein catabolic rate*, dopo l'iniziale miglioramento al sesto mese, nei controlli successivi e al termine del follow-up durato due anni si è ridotto (0.79 ± 0.18), nonostante il miglioramento della dose dialitica. Analizzando i risultati finali, nelle more di una numerosità campionaria ridotta, si è registrato, inoltre, un dropout verso l'emodialisi del 21.42% dei pazienti. Pur essendo tale percentuale inferiore rispetto a quella attesa (35%), si è evidenziato come nei pazienti “inadeguati” (nonostante il transitorio miglioramento di nPCR conseguente alle modifiche attuate nel trattamento dialitico) il rischio di dropout risultasse raddoppiato (28.5% vs 14.25%) con una mortalità sovrapponibile rispetto al gruppo di “adeguati” (7%).

L'esaurimento della metodica è stato definito:

- dalla comparsa di ultrafiltrazione insufficiente per il raggiungimento di uno stato di *euvolemia*, nonostante le modifiche terapeutiche volte all'incremento dei tempi di sosta e/o dei volumi di riempimento massimali (compatibilmente con la capienza addominale del paziente)
- dall'insorgenza di peritoniti non responsive alla terapia medica e necessitanti la rimozione del catetere peritoneale.

Le principali cause di dropout nel gruppo degli “inadeguati” sono state rappresentate da peritoniti (50%) e da esaurimento della metodica (50%), mentre nel gruppo degli “adeguati” da esaurimento della metodica (50%) e da burn-out con richiesta di passaggio a metodica dialitica extracorporea (50%).

Discussione

In questo studio abbiamo voluto approfondire la correlazione tra markers nutrizionali e adeguatezza dialitica in dialisi peritoneale per capire se, agendo su quest'ultima, fosse possibile migliorare i parametri metabolici e nutrizionali (primariamente nPCR) dei pazienti in esame, prendendo in considerazione altresì i criteri di PEW.

“Eunutrizione, protein energy wasting e nPCR”

Come nei pazienti in emodialisi, si ritiene generalmente che uno stato nutrizionale non ottimale in dialisi peritoneale si associ a un aumento della morbilità e della mortalità globale e in particolare cardiovascolare [10].

Pur rappresentando il PEW un'importante problematica economica e sociale, la sua prevalenza nei pazienti con malattia renale cronica non è completamente definita, poiché spesso non è riconosciuta e trattata o perché non ritenuta una priorità clinica.

La difficoltà nella definizione deriva inoltre da molteplici fattori, includenti la variabilità degli attuali strumenti di diagnosi, l'esistenza di studi con popolazioni ridotte, e le differenti condizioni socio-economiche in cui questi vengono realizzati [11].

Recentemente sono stati compresi in maniera completa altri meccanismi in grado di influenzare il PEW nei pazienti affetti da malattia renale cronica, includenti il ruolo svolto dall'insulino-resistenza e dello stato pro-infiammatorio associato al loro trattamento dialitico [11].

Il trattamento dialitico può associarsi allo sviluppo di uno stato di *deplezione proteico-energetica* che può riconoscere diverse cause:

- PERDITA DI PROTEINE NEL DIALISATO PERITONEALE: può arrivare anche a 8 g/die e aumenta nel paziente rapido trasportatore [12] e durante gli episodi di peritonite. Ciò comporta una ulteriore riduzione del livello di albumina sierica (parametro indicativo di malnutrizione);
- EFFETTI LEGATI ALLA DISTENSIONE ADDOMINALE: la presenza del dialisato nell'addome può conferire una sensazione di pienezza che attenua l'appetito del paziente, con un meccanismo indipendente dall'aumento di pressione intragastrica [13], ma correlato a uno svuotamento gastrico lento. Questo evento è particolarmente comune tra i pazienti diabetici;
- ANORESSIA INDOTTA DA IPERGLICEMIA: l'iperglicemia conseguente all'assorbimento di glucosio dal dialisato può sopprimere l'appetito. Questo problema può essere esacerbato dall'uso frequente di scambi con soluzioni ipertoniche;
- PERDITA DI PROTEINE NELLE URINE: molti pazienti che iniziano la dialisi peritoneale hanno ancora una significativa diuresi residua e proteinuria che è spesso in range nefrosico [14];
- SINTOMI GASTROINTESTINALI: contribuiscono allo sviluppo della malnutrizione nei pazienti in dialisi peritoneale [15]. La bibliografia internazionale ha riportato prevalenze non costanti di tali sintomi nei pazienti in PD ed HD, ma la severità e il tipo risultano essere diversi, con un'aumentata prevalenza di reflusso, nausea, vomito e disfagia associata alla metodica dialitica peritoneale [16].

Nei pazienti in dialisi peritoneale, le soluzioni dialitiche a base di polimeri di glucosio riducono l'intake di carboidrati, ma non vi sono chiare evidenze che l'intake proteico ed energetico risulti essere più basso rispetto ai pazienti in emodialisi [17]. Si è visto come il trattamento dialitico peritoneale conduca a un riassorbimento del glucosio contenuto nel liquido dialitico, con un introito calorico che va dalle 300 alle 450 kcal/die in rapporto al tipo di dialisi peritoneale praticata, al tempo di sosta e alle caratteristiche di assorbimento della membrana peritoneale del paziente.

Ciò rappresenta un vantaggio per quei pazienti che non riescono a raggiungere un adeguato apporto calorico unicamente con la dieta. Tuttavia, questo effetto può dar luogo a una serie di effetti indesiderati come una incrementata deposizione di grasso viscerale e uno scarso controllo della glicemia in pazienti diabetici [18].

Sono state pertanto sviluppate nuove soluzioni a base di aminoacidi per sostituire l'effetto osmotico del glucosio. La supplementazione tramite aminoacidi nelle sacche di dialisi peritoneale migliora lo stato nutrizionale del paziente, agendo sul bilancio azotato e sulla concentrazione totale di proteine, ma potrebbe incrementare i livelli circolanti di omocisteina, un importante fattore di rischio cardiovascolare [19], e peggiorarne l'acidosi metabolica. Tali sacche sono altresì controindicate in pazienti con elevati livelli di azotemia, sintomi uremici, difetti congeniti del metabolismo degli aminoacidi, insufficienza epatica, ipokaliemia severa.

Nel periodo di follow-up di questo studio monocentrico, un solo paziente ha mostrato segni iniziali di dispersione protido-energetica (pur non rispondendo completamente a tutti i criteri di PEW).

Lo stato ipercatabolico del paziente, con elevati valori di azotemia, non ha reso possibile il ricorso a queste sacche contenenti aminoacidi.

Nella valutazione dell'intake catabolico del paziente in dialisi peritoneale un ruolo fondamentale è svolto dal calcolo del *Protein Catabolic Rate (PCR)* calcolato attraverso la quantizzazione dell'azoto presente nel dialisato e nelle urine e direttamente correlato con la produzione di urea e con l'intake proteico dietetico quotidiano.

L'importanza di nPCR nella valutazione dell'assetto nutrizionale dei pazienti in dialisi peritoneale è stata recentemente discussa poiché riflette l'intake proteico giornaliero limitatamente allo *steady state* dei pazienti in dialisi peritoneale.

Inoltre, ricorrendo all'utilizzo di sacche di aminoacidi intraperitoneali, esso può aumentare senza una evidenza diretta che il pattern nutrizionale sia effettivamente migliorato [20–22].

Adeguatezza dialitica

L'adeguatezza della dose dialitica è solo un aspetto del concetto più complesso di adeguatezza clinica. È necessario tener conto della valutazione dello stato nutrizionale, del controllo dell'omeostasi idro-salina, dell'assetto calcio-fosforo e dei valori della pressione arteriosa del paziente. Pertanto, una "dose dialitica adeguata" non è sinonimo di "cura adeguata" se gli altri fattori non sono sinergicamente ottimizzati [23–25]. Sia la Funzione Renale Residua (FRR) che la terapia dialitica contribuiscono differenzialmente alla ClCr e al Kt/V [26].

In dialisi peritoneale il Kt/V è calcolato dalla somma del Kt/V renale e peritoneale. In questi pazienti, Kt/V e ClCr correlano positivamente.

Lo studio CANUSA condotto su pazienti in dialisi peritoneale con funzione renale residua è tra i primi ad aver messo in correlazione adeguatezza dialitica e sopravvivenza [27].

Nel trial è stata analizzata la correlazione tra sopravvivenza e Kt/V in una popolazione di 680 pazienti in PD, evidenziando come ad ogni incremento di 0.1 del Kt/V si associasse una riduzione del 6% del rischio di mortalità. La sopravvivenza a 2 anni raggiungeva il 78% per un Kt/V settimanale superiore a 2.1 [25]. Tale studio ha altresì dimostrato che non esiste un valore di clearance della creatinina al di sopra del quale è previsto un miglioramento della sopravvivenza del paziente [28].

Una reanalisi dello studio CANUSA ha confermato l'esistenza di una correlazione tra la rimozione di soluti a basso peso molecolare e la sopravvivenza dei pazienti, riconoscendo nel mantenimento della loro funzione renale residua il vero cardine di tale associazione [23].

Il vantaggio nel mantenimento della diuresi residua dei pazienti è, d'altronde, uno dei pilastri della politica *PD-first dialysis*, associandosi a una loro migliore qualità di vita, un loro migliore stato nutrizionale e una loro migliore risposta ad agenti stimolanti l'eritropoiesi [29].

L'adeguatezza dialitica è stata altresì investigata in altri importanti trial clinici randomizzati; nel trial ADEMEX un totale di 965 pazienti erano assegnati in maniera random al gruppo d'intervento, nel quale si effettuavano delle modifiche terapeutiche al fine di raggiungere una clearance della creatinina peritoneale ($pClCr$) ≥ 60 litri/settimana/ 1.73 m^2 , o al gruppo di controllo, in cui i pazienti continuavano con la terapia già impostata, senza modifiche. I risultati dimostrarono che non vi era alcuna differenza di mortalità e sopravvivenza tra i due gruppi di pazienti e che era il Kt/V l'elemento sui cui focalizzare l'attenzione per migliorare il trattamento e gli *outcomes* dei pazienti in trattamento dialitico peritoneale [30, 31].

Lo studio EAPOS (European APD Outcome Study) non ha invece riscontrato una correlazione tra rimozione dei piccoli soluti e mortalità in 177 pazienti anurici in dialisi peritoneale automatizzata [23].

Lo studio NECOSAD (NEtherlands COoperative Study on the ADequacy of dialysis) ha invece sottolineato un rischio di morte in 128 pazienti in dialisi peritoneale anurici (102 CAPD and 28 APD) con valori di Kt/V estremamente bassi (< 1.5) [32].

In particolar modo, uno studio condotto da Maiorca e coll. ha dimostrato che un Kt/V < 1.7 è associato a un aumentato rischio di mortalità, ma solo un Kt/V > 1.96 si associa a dei reali benefici in termini di sopravvivenza [33].

Secondo uno studio condotto da Afolalu B e coll. ogni anno circa il 35% dei pazienti di un centro dialitico esegue uno switch da metodica dialitica peritoneale verso la dialisi extracorporea, contribuendo così a ridurre la prevalenza della DP [34].

Un miglioramento dell'adeguatezza dialitica è in grado di migliorare l'appetito dei pazienti e migliorare conseguentemente l'intake proteico quotidiano e nPCR [20, 21].

Non è possibile comunque escludere che la correlazione lineare tra nPCR e adeguatezza dialitica sia frutto di una dipendenza matematica, poiché Kt/V e nPCR derivano da dei fattori comuni [22].

Tenendo conto di quanto presente in letteratura, la popolazione in esame è risultata "meno malnutrita" rispetto alle attese.

Le cause di questo riscontro sono molteplici: tra queste consideriamo il tipo di dieta "mediterranea" seguita dai pazienti, il mantenimento di una diuresi residua valida, la presenza di una terapia dialitica "personalizzata" per singolo paziente in modo da poter ridurre il senso di pienezza, gli effetti legati allo svuotamento gastrico lento e la distensione addominale.

L'andamento non lineare dell'intake proteico azotato (nPCR) era stato già descritto nello studio di Maiorca e coll. e può esser dipeso dall'invecchiamento dei pazienti e da altri fattori ad esso correlati, indipendenti dall'adeguatezza dialitica [33].

Gli stessi pazienti hanno riferito al colloquio clinico un cambiamento delle abitudini alimentari ed una maggiore sedentarietà conseguenti all'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 virus.

Le implicazioni del periodo pandemico e dei relativi lockdown sul piano alimentare nella popolazione generale sono ben note [35] ed è probabile che le loro conseguenze siano ancora più importanti nei pazienti in dialisi, già predisposti alla dispersione protido-energetica.

Conclusioni

Come descritto in letteratura, il miglioramento dell'adeguatezza dialitica in dialisi peritoneale può contribuire a ridurre il rischio di dispersione protido-energetica e allungare il tempo di utilizzo della metodica.

Una precoce individuazione di uno stato di inadeguatezza dialitica consente l'esecuzione tempestiva di modifiche necessarie al miglioramento della terapia sostitutiva e un relativo miglioramento, seppur momentaneo, dello stato nutrizionale del paziente.

L'nPCR infatti è inizialmente migliorato nel gruppo dei pazienti "inadeguati" dopo l'aumento della dose dialitica, ma questo effetto non si è mantenuto nel tempo.

Tale andamento, già descritto in un precedente studio [33], può essere dovuto all'invecchiamento della popolazione in esame (e alle conseguenti modifiche nelle abitudini nutrizionali) e a fattori indipendenti dall'adeguatezza dialitica e dall'intake proteico quotidiano.

Saranno tuttavia necessari ulteriori studi coinvolgenti un numero maggiore di pazienti per avvalorare tali ipotesi e per individuare i fattori, indipendenti dall'adeguatezza dialitica, che nel lungo termine sono responsabili del nuovo peggioramento dello stato nutrizionale proporzionale all'anzianità dialitica.

Inoltre, questi dati andrebbero confrontati con una popolazione dialitica non in regime di "dieta mediterranea", per poter valutare l'influenza che quest'ultima ha avuto nel mantenimento dello stato di *eunutrizione* riscontrato nella nostra popolazione.

È cruciale, comunque, una maggiore "presa di consapevolezza" da parte del nefrologo, sull'importanza dello stato nutrizionale quale elemento fondamentale della valutazione clinica del paziente, per la sua valenza e la sua correlazione con l'adeguatezza dialitica.

BIBLIOGRAFIA

1. Bozzoli L, Sabatino A, Regolisti G, et al. Deplezione proteico-energetica e supplementazione nutrizionale nei pazienti in emodialisi cronica. *G Ital Nefrol.* 2015;32(5).
2. Coppolino G, Leonardi G, Andreucci M, et al. Oxidative Stress and Kidney Function: A Brief Update. *Curr Pharm Des.* 2018;24(40):4794-4799.
<https://doi.org/10.2174/1381612825666190112165206>.
3. Cupisti A, Avesani CM, D'Alessandro C, et al. Nutritional management of kidney diseases: an unmet need in patient care. *J Nephrol.* 2020;33(5):895-897,
<https://doi.org/10.1007/s40620-020-00829-7>.
4. Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, et al. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? *Kidney Int* 1998; 54: 2207–17.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00180.x>.
5. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008 Feb;73(4):391-8
<https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002585>.
6. Kopple JD. Dialysis Outcomes Quality Initiative Guidelines. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Guideline Am J Kidney Dis.* 2001 Jan;37(1 Suppl 2):S66-70.
<https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.20748>.
7. Rocco M, Soucie JM, Pastan S, et al. Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int.* 2000;58(1):446-457.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00184.x>.
8. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr.* 1980 Jan;33(1):27-39.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/33.1.27>.
9. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Vol. Am J Kidney Dis.* 1995 Sep;26(3):475-86.
[https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90494-8](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90494-8).
10. McCusker FX, Teehan BP, Thorpe KE, et al. Peritoneal Dialysis Study Group. How much dialysis is required for the maintenance of a good nutritional status. *Kidney Int Suppl* 1996; 56: S56–6.
11. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr.* 2018 Nov;28(6):380
<https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.08.006>.
12. Burkart JM, Jordan J, Rocco MV. Cross sectional analysis of D/P creatinine ratios versus serum albumin values in NIPD patients. *Perit Dial Int* 1994; 14(Suppl 1):S18.
13. Hylander B, Dalton CB, Castell DO et al. Effect of intraperitoneal fluid volume changes on esophageal pressures: studies in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J KidneyDis* 1991; 17:307.
[https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)80479-3](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80479-3).
14. Hylander B, Barkeling B, Rössner S, et al. Eating behavior in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J KidneyDis* 1992; 20:592
[https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)70225-1](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)70225-1).
15. Dong R, Guo Z-H, Ding J-R, et al. Gastrointestinal symptoms: a comparison between patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *World Journal of Gastroenterology* (2014): 20 11370 – 11375.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i32.11370>.
16. Salamon KM, Lambert K. Oral nutritional supplementation in patients undergoing peritoneal dialysis: a randomised, crossover pilot study. *J Ren Care* 2018 Jun;44(2):73-81.
<https://doi.org/10.1111/jorc.12224>.
17. Tjiong HL, Swart R, Van den Berg JW, et al. Amino Acid-based Peritoneal Dialysis Solution for Malnutrition: New Perspectives. *Perit Dial* 2009;29(4):384-393.
18. Pellicano R, Strauss BJ, Polkinghorne KR, et al. Longitudinal body composition changes due to dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1668–75. <https://doi.org/10.2215/CJN.06790810>.
19. Brulez HF, Van Guldener C, Donker, AJ, et al. The impact of an amino acid-based peritoneal dialysis fluid on plasma total homocysteine levels, lipid profile and body fat mass. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Jan;14(1):154-9.
<https://doi.org/10.1093/ndt/14.1.154>.
20. Qin A, Liu X, Yin X, et al. Normalized Protein Catabolic Rate Is a Superior Nutritional Marker Associated With Dialysis Adequacy in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *Front Med* 2021 Jan 12;7:603725.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.603725>.
21. Lindsay RM, Spanner E. A hypothesis: the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Dis.* 1989 May;13(5):382-9. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(89\)80021-6](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(89)80021-6).
22. Panzetta, G. Significato clinico della cinetica dell'urea nel paziente in dialisi. *G Tec Nefrol Dial* 1996;8(2):6-8.
<https://doi.org/10.33393/gcnd.1996.1823>.
23. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc*

- Nephrol. 2001 Oct;12(10):2158-2162.
<https://doi.org/10.1681/ASN.V12102158>.
24. Enia G. Dal CANUSA all'ADEMEX: è necessario un nuovo paradigma per definire l'adeguatezza della dialisi peritoneale? *G Ita Nefro* 2006;23(6):569-574.
 25. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, et al. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2948 – 2957,
<https://doi.org/10.1097/01.asn.0000092146.67909.e2>.
 26. Lo WK, Bargman JM, Burkart J et al. ISPD Adequacy of Peritoneal Dialysis Working Group. Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2006 Sep-Oct;26(5):520-2
 27. Goldberg R, Yalavarthy R, Teitelbaum I. Adequacy of peritoneal dialysis: beyond small solute clearance. *Contrib Nephrol.* 2009;163:147-154.
<https://doi.org/10.1159/000223793>.
 28. Lo WK, Lui SL, Chan TM, et al. Minimal and optimal peritoneal Kt/V targets: results of an anuric peritoneal dialysis patient's survival analysis *Kidney Int.* 2005;67(5):2032-2038.
<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00305.x>.
 29. Raimann JG, Kitzler TM, Levin NW. Factors affecting loss of residual renal function(s) in dialysis *Contrib Nephrol.* 2012;178:150-156.
<https://doi.org/10.1159/000337836>.
 30. Ronco C, Crepaldi C, Cruz D. Peritoneal Dialysis – From Basic Concepts to Clinical Excellence. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2009;163:148–154.
 31. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1307-1320.
<https://doi.org/10.1681/ASN.V1351307>
 32. Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, et al. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68(3):1199-1205. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00512.x>.
 33. Maiorca R, Brunori G, Zubani R, et al. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*1995;10(12):2295-2305.
<https://doi.org/10.1093/ndt/10.12.2295>.
 34. Afolalu B, Troidle L, Osayimwen O, et al. Technique failure and center size in a large cohort of peritoneal dialysis patients in a defined geographic area. *Perit Dial Int.* 2009;29(3):292-296.
 35. Mignogna C, Costanzo S, Ghulam A, et al. Impact of Nationwide Lockdowns Resulting from The First Wave of the COVID-19 Pandemic on Food Intake, Eating Behaviours and Diet Quality: A Systematic Review. *Adv Nutr.*
<https://doi.org/10.1093/advances/nmab130>.