

ARTICOLI ORIGINALI

Cinetica degli AA infusi in dialisi low flux



Marco Veronesi¹, Elena Mancini¹, Fabrizio Valente², Francesca Righetti³, Giuliano Brunori², **Antonio Santoro**¹

(1) U.O. Nefrologia, Dialisi e Ipertensione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

(2) U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Chiara, Trento

(3) Laboratorio Centralizzato, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Abstract

Premessa. La malnutrizione dei pazienti in dialisi potrebbe essere contrastata tramite somministrazione intradialitica (IDPN) di aminoacidi (AA), purché questa si dimostri effettivamente in grado di arricchire il patrimonio di AA anche a fronte della possibile clearance dialitica. **Metodi.** Abbiamo allestito uno studio cinetico a breve termine in 10 pazienti malnutriti, in HD trisettimanale con membrana low flux, 240 minuti/seduta (Centri Bologna Malpighi e Trento). Dopo una dialisi di studio senza IDPN (basale), i paz hanno ricevuto una IDPN contenente 16 AA per un mese (sacca *all-in-one* NutriSpecialipid: 625 ml, AA 35.9 gr). Nella seduta basale, dopo 2 e dopo 4 settimane abbiamo dosato 13 AA plasmatici, a inizio e fine seduta, e nel dialisato prelevato con spilling. **Risultati.** Anche con filtro low flux e senza infusione di IDPN si ha una perdita di AA nel dialisato, che con l'infusione di IDPN aumenta (3.9 ± 0.3 gr/seduta *versus* 7.7 ± 0.5 , $p=0.00043$) e risulta il 26% della massa di AA infusi. Ciononostante, il bilancio di massa risultava positivo per i pazienti ($+21.06 \pm 0.95$ gr di AA/seduta). Dopo un mese di IDPN, la concentrazione pre-dialitica di ciascuno dei 13 AA misurati risultava aumentata rispetto al valore misurato nella seduta basale, con un incremento medio del 36.8%. Non si osservavano scompensi del controllo glicemico. **Conclusione.** In un mese di IDPN, l'incremento delle concentrazioni plasmatiche di tutti gli AA infusi, permette di ipotizzare che l'uso della IDPN per tempi maggiori possa effettivamente tradursi in una aumentata sintesi proteica.

Parole chiave: aminoacidi, dialisi complicanze, malnutrizione, nutrizione parenterale (intradialitica), outcome

The effect of intradialytic parenteral nutrition (IDPN) on the amino acid pool, a kinetic study

Background. Malnutrition in dialysis patients could be offset by intradialytic parenteral nutrition (IDPN), provided it is possible to demonstrate that this technique improves the aminoacid (AA) pool, despite clearance during dialysis. **Methods.** A kinetic study was conducted in 10 malnourished patients, undergoing thrice-weekly low-flux HD, 240 mins/session (Bologna Malpighi and Trento Hospitals, Italy). After an HD session without IDPN (baseline), the patients received an IDPN solution with 16 AAs (*all-in-one bag*, NutriSpecialipid: 625 ml, Prot 35.9 gr) over a one-month period. At baseline, after 2 and 4 weeks, pre- and post-HD plasma and dialysate AA concentrations were measured. **Results.** Even with a low-flux dialyzer and in the absence of IDPN infusion, AA loss in the dialysate occurred, increasing with the addition of IDPN infusion (3.9 ± 0.3 gr/session with no IDPN compared to 7.7 ± 0.5 with IDPN, $p=0.00043$), accounting for almost 26% of the infused AA mass. Nevertheless, the AA mass balance was positive in the patients studied ($+21.06 \pm 0.95$ gr AA/session). After a one-month period with IDPN, the pre-dialysis concentration of each AA infused had indeed increased when compared with baseline concentrations, with a mean overall increase of 36.8%. No severe glucose imbalance was reported. **Conclusion.** After a one-month period, overall increase in the plasma concentration of all the infused AAs was observed, supporting the hypothesis that the use of IDPN for longer periods may result in increased protein synthesis.

Key words: aminoacids, dialysis complications, malnutrition, parenteral nutrition (intradialytic)

Introduzione

La malnutrizione calorico-proteica (MCP) è un problema di rilevante importanza nei pazienti con insufficienza renale cronica terminale in trattamento dialitico. Il problema si è aggravato negli ultimi decenni, per la crescita dell'età dialitica e dell'età anagrafica, con l'aggiungersi di numerose patologie comorbide spesso altamente invalidanti che, associandosi all'uremia, aggravano o precipitano anche l'aspetto nutrizionale.

La MCP è un problema già evidente nella fase pre-dialitica, con prevalenza variabile dal 20 all'80% a seconda dei markers utilizzati [1] (full text), [2] e spesso favorito anche dai lunghi tempi di dieta ipoproteica [3] (full text). L'inizio del trattamento sostitutivo dovrebbe accompagnarsi ad un miglioramento dello stato nutrizionale, per la relativa liberalizzazione della dieta, almeno in termini di apporto proteico, per la correzione dello stato uremico e dell'acidosi, che dovrebbe ridurre sintomi quali l'anoressia, la nausea, la disgeusia. In realtà, una malnutrizione sembra essere presente in oltre il 70% dei pazienti in trattamento emodialitico cronico, ed in un 10% dei casi è qualificabile come *grave* e con impatto fortemente negativo anche sulla sopravvivenza [4] (full text), [5], [6], [7], [8] (full text), [9].

La procedura dialitica stessa sembra inoltre avere un ruolo significativo nei riguardi della malnutrizione, e non solo secondariamente all'attivazione della reazione infiammatoria acuta (rapporto con materiali scarsamente biocompatibili o con fluidi non sufficientemente sicuri dal punto di vista microbiologico). L'emodialisi di per sé è considerata un "evento catabolico" per le sostanze proteiche, in quanto il bilancio netto tra sintesi e degradazione risulta maggiormente negativo durante la dialisi che non al di fuori della seduta. Alcuni studi hanno infatti documentato una perdita degli aminoacidi (AA) nel dialisato [10], [11] (full text).

Per ridurre l'impatto dello stato di malnutrizione sulla qualità di vita e sull'*outcome* del paziente, diversi approcci possono essere utilizzati: integratori alimentari a domicilio, spuntino durante il trattamento, anabolizzanti, spesso però del tutto insufficienti. Da qualche tempo si guarda con interesse anche all'utilizzo di soluzioni nutrizionali per uso endovenoso che, appositamente preparate per le esigenze nutrizionali del paziente uremico in dialisi, possono essere utilizzate durante la dialisi stessa (*intradialytic parenteral nutrition*, IDPN), sfruttando la circolazione extracorporea già in essere, evitando così ulteriori accessi ospedalieri e il posizionamento di un accesso vascolare dedicato. Esistono, tuttavia, controversie circa la reale efficacia dell'IDPN nel migliorare lo stato nutrizionale, ed in particolare la carenza proteica. Il peso molecolare degli AA infatti è basso, compreso, per la maggioranza di essi, fra 100 e 200 daltons (Tabella 1); questo comporta che almeno una quota di quelli somministrati venga persa attraverso la membrana dialitica, rendendo così meno efficace la supplementazione.

Obiettivo dello studio

Il primo dei punti da verificare è quindi se è vera la assunzione di base, cioè che la IDPN possa effettivamente arricchire il patrimonio aminoacidico, favorendo secondariamente una maggior sintesi proteica. Questo costituisce l'obiettivo dello studio che abbiamo condotto.

A nostra conoscenza, in letteratura non vi sono lavori che descrivano studi intradialitici in acuto con calcolo del bilancio di massa *per singolo AA infuso* tramite IDPN, e che contemporaneamente abbiano poi valutato la variazione della concentrazione aminoacidica nel sangue dopo un certo tempo di infusione di IDPN. Abbiamo quindi voluto studiare in acuto la cinetica intradialitica degli AA infusi tramite IDPN e verificare se effettivamente la stessa IDPN somministrata ad ogni seduta dialitica, è in grado di indurre, nel medio termine (30 giorni), un reale guadagno di AA.

Disegno dello studio

È stato pianificato uno studio esplorativo, della durata di un mese, condotto in pazienti in trattamento emodialitico cronico trisettimanale presso due Centri: U.O. Nefrologia, Dialisi e Ipertensione - Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, e U.O. Nefrologia e Dialisi - Presidio Ospedaliero S.Chiara, Trento.

La prima seduta dello studio è stata effettuata senza infusione di IDPN, per studiare la cinetica degli AA endogeni in assenza di infusione, mentre nelle successive 12 sedute è stata infusa una IDPN.

Sono state eseguite misurazioni della concentrazione degli AA sia su sangue che sul dialisato in tre tempi: alla prima seduta dialitica dello studio, senza infusione di IDPN (tempo 0, T0), e successivamente alla sesta (tempo 1, T1) e alla tredicesima (tempo 2, T2) seduta dello studio (Figura 1).

Lo studio è stato approvato dai comitati scientifici interni dei Dipartimenti dei due Centri.

Pazienti, materiale, metodi

Pazienti

Sono stati ritenuti eleggibili i pazienti in trattamento dialitico cronico trisettimanale da almeno tre mesi, non diabetici, di età compresa tra 18 e 90 anni, clinicamente stabili, in assenza di malattie acute in atto e che non avessero ricevuto nell'ultimo mese alcuna supplementazione nutrizionale. Tutti i pazienti dovevano avere un Kt/V maggiore o uguale a 1.2, o un abbattimento dell'urea (URR) maggiore o uguale al 65%.

Con la dieta introducevano una quantità di proteine che risultava inferiore a 1g/Kg/die, e di calorie inferiore a 25 Kcal/Kg/die.

Tabella 1. Pesi molecolari (PM, dalton) dei 13 aminoacidi (AA) essenziali e non essenziali contenuti nella IDPN e valutati in questo studio.

AA essenziali		AA non essenziali	
AA	PM (dalton)	AA	PM (dalton)
Valina	117	Serina	105
Metionina	119	Prolina	115
Leucina	131	Glicina	75
Fenilalanina	165	Alanina	89
Lisina	146	Arginina	174
Treonina	119		
Triptofano	204		
Istidina	155		

Il criterio di inclusione era uno stato di malnutrizione moderata/severa di grado B/C secondo le *EBPG Guidelines on Nutrition*, ovvero indice di massa corporea inferiore a 23 e punteggio al Subjective Global Assessment (SGA) indicativo di malnutrizione [12] ([full text](#)). Unico criterio di esclusione era costituito da una percentuale significativa di ricircolo sull'accesso vascolare (>10%), misurato con tecnica diluizionale ad ultrasuoni (Transonic System, Inc, Ithaca, NY) o con il metodo dei 3 campioni ematici.

Sono stati selezionati 10 pazienti (5 per ciascuno dei Centri coinvolti), le cui caratteristiche cliniche sono elencate in Tabella 2.

IDPN

È stata impiegata una soluzione del tipo *all-in-one* (Nutrispecialipid, BBraun Avitum, Mirandola, MO) con glucosio, lipidi e AA (Tabella 3), contenuti in una sacca da 625 ml suddivisa in tre comparti che vengono miscelati manualmente prima di iniziare l'infusione. In questa soluzione la fonte aminoacidica è costituita da 16 AA di cui 9 essenziali e 7 non essenziali.

L'infusione è stata eseguita in post diluizione, sulla linea venosa del circuito extracorporeo, iniziando dopo 15 minuti dal raggiungimento del flusso sangue di regime (300 ml/min), mantenendo un flusso di infusione di 120 ml/ora durante la prima ora, poi di 170 ml/ora fino al termine del trattamento. Ai fini del bilancio idrico, il volume della soluzione di IDPN è stato calcolato nella rimozione idrica complessiva.

Trattamento dialitico

I trattamenti sono stati eseguiti tutti al mattino. Nelle sedute di studio (T0, T1, T2), i pazienti dovevano presentarsi a digiuno e non assumevano cibo durante il trattamento.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad emodialisi utilizzando un monitor dialitico in grado di generare dialisato ultrapuro. La membrana dialitica utilizzata era di tipo *low flux* in alfa polisulfone, con una superficie di 1.8 m². La tecnica emodialitica era la bicarbonato dialisi convenzionale, con durata di 4 ore per seduta, 3 giorni alla settimana.

Per tutta la durata dello studio (1 mese), tutti i parametri (flusso sangue, flusso dialisato, conducibilità e composizione dializzante, sono stati mantenuti invariati, rispetto a quanto

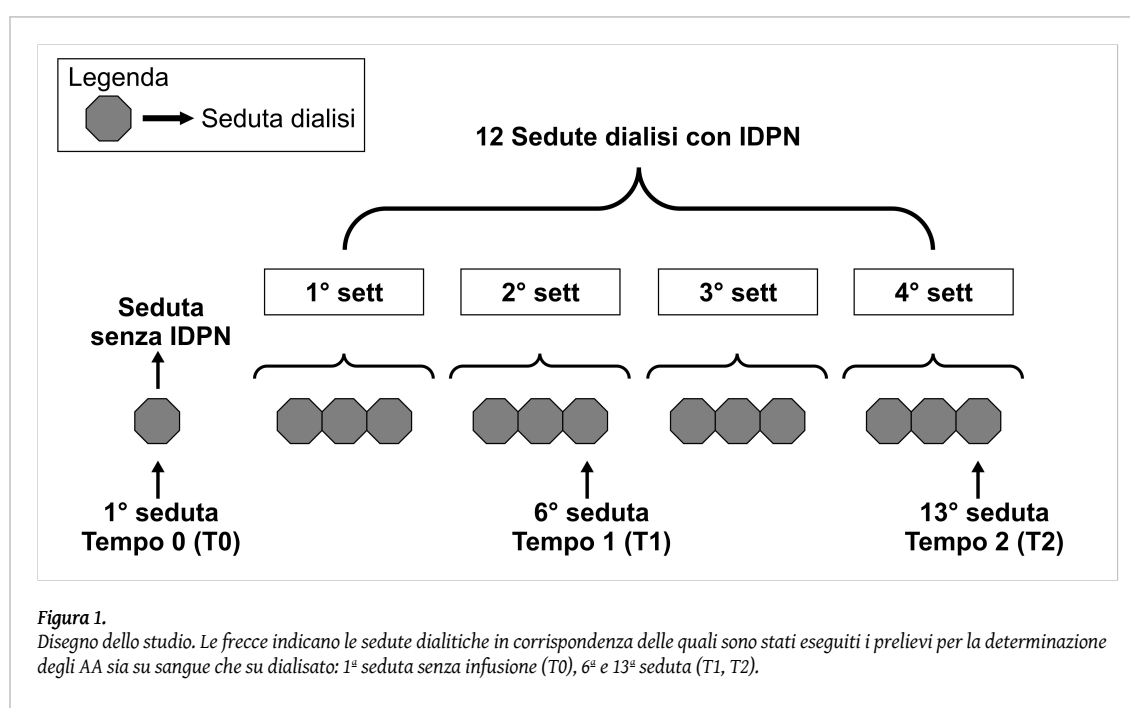


Tabella 2. Caratteristiche cliniche dei pazienti in studio (valori medi + deviazione standard).

Pazienti N.	10
Sesso (M/F)	6 / 4
Età anagrafica (aa)	82±6
Età dialitica (mesi)	24±22
Peso ideale post dialitico (Kg)	64.3±15
Body Mass Index (Kg/m ²)	22±4
Albumina (gr/dl)	3.2±0.5
Pre-albumina (mg/dl)	19.2±5
Colesterolo (mg/dl)	126±14
Trigliceridi (mg/dl)	109±33
Bicarbonatemia pre dialisi mEq/L	19.4±0.7
Accesso vascolare per emodialisi	6 FAV native; 6 CVC permanenti
Flusso sangue in dialisi (ml/min)	291±35
sKt/V	1.34±0.15
URR (%)	66.5%±0.7

FAV, fistola artero-venosa; CVC, catetere venoso centrale; URR, urea reduction ratio

Tabella 3. Caratteristiche e composizione della soluzione di IDPN utilizzata.

Volume, ml	625
Aminoacidi, gr	35,9
Azoto, gr	5
Glucosio, gr	90
Lipidi, gr	25
LCT, gr	12,5
MCT, gr	12,5
Sodio, mEq	33,5
Potassio, mEq	23,5
Magnesio, mEq	5,3
Calcio, mEq	5,3
Zinco, mEq	0,04
Cloro, mEq	30
Acetato, mEq	30
Fosfato, mEq	20
Calorie totali, kcal	740
Calorie non-proteiche totali, kcal	600
Osmolarità, mOsm	1545

LCT long - chain triglycerides
MCT medium - chain triglycerides

già in uso in quel paziente; il “peso secco” veniva stabilito e modulato dal Nefrologo come di consueto (valutazione clinica generale e bioimpedenza).

Misurazioni

Di tutti gli aminoacidi contenuti nella sacca di IDPN, sono stati considerati per le analisi relative al bilancio di massa solo quelli (N. 13) dosabili con metodo cromatografico HPLC presso il Laboratorio Centralizzato del Policlinico di Bologna. Degli AA dosati, 8 erano essenziali (Valina-Val, Metionina-Met, Leucina-Leu, Fenilalanina-Phe, Lisina-Lis, Istidina-Ist, Treonina-Tre, Triptofano-Tri), 5 non essenziali (Serina-Ser, Prolina-Pro, Glicina-Gli, Alanina-Ala, Arginina-Arg). La massa complessiva di questi 13 AA infusi era pari a 28.76 grammi (Q inf).

Il prelievo di sangue per il dosaggio degli AA veniva eseguito dall'accesso vascolare (fistola o catetere) subito prima dell'inizio della seduta e a fine trattamento, con prelievo dalla linea arteriosa del circuito extra-corporeo con tecnica dello *slow-flow* per annullare l'effetto dell'eventuale minima quota di ricircolo presente.

Albumina e prealbumina sono state misurate solo a T0 e a T2 con sistemi di analisi convenzionale (*autoanalyzer*).

Durante le prime tre somministrazioni di IDPN, ogni paziente veniva inoltre sottoposto a controlli della glicemia tramite destrostick su sangue prelevato dal circuito ogni 30 minuti. Se la glicemia superava i 200 mg/dl venivano somministrate 2 unità di insulina rapida. Nelle successive sedute il destrostick veniva eseguito soltanto all'inizio, a metà e 30 minuti prima della fine della dialisi.

Raccolta dialisato

Il campionamento del dialisato per la quantificazione degli AA persi (Q dial), è stato eseguito con la tecnica dello *spilling* continuo, con l'ausilio di una pompa posta sull'uscita del dialisato, con velocità di aspirazione del dialisato pari a 1% del flusso del dialisato stesso; la raccolta è stata divisa in due sacche, la prima che raccoglieva il dialisato della prima e seconda ora, la seconda che raccoglieva quello della terza e quarta ora di trattamento.

I dosaggi sono stati eseguiti nella seduta di studio T0, senza infusione di IDPN, e nelle sedute T1 e T2 con infusione di IDPN.

Statistica

In questo studio ogni paziente era controllo a se stesso. I dati finali, dopo verifica della distribuzione gaussiana, sono stati espressi come media e deviazione standard. Il test di Student è stato utilizzato per analizzare le differenze, considerando come soglia di discriminazione una significatività < 0.05.

Risultati

Nella seduta dialitica al Tempo 0 sono stati definiti i livelli basali delle concentrazioni sieriche degli AA ed è stata contemporaneamente quantificata la perdita di AA nel dialisato (Q dial 0), risultata pari a 3.9 ± 0.32 grammi, in assenza di infusione di IDPN.

Nelle sedute dialitiche con infusione di IDPN la massa di AA nel dialisato (Q dial), è risultata pari a 8.5 ± 0.5 grammi a T1 e 6.96 ± 0.42 grammi a T2 (Figura 2). La perdita media fra T1 e T2 è risultata quasi doppia di quanto rilevato nella seduta senza IDPN (7.7 ± 0.46 vs 3.9 ± 0.32 grammi, $p = 0.00043$), e corrispondente a circa un quarto (26%) della massa infusa. Prolina

e Alanina sono gli AA reperiti in maggior quantità nel dialisato (1.72 e 1.10 gr, rispettivamente, per seduta), mentre tutti gli altri AA risultavano in quantità inferiori al grammo, se non addirittura minime (triptofano: 0.04 grammi).

Per verificare se questa maggior perdita fosse uniforme fra i vari AA, abbiamo confrontato le perdite di ogni singolo AA nel dialisato durante le sedute con IDPN, rispetto a quanto riscontrato nella seduta senza IDPN. A questo scopo abbiamo calcolato l'incremento percentuale del Q_{dial} per singolo AA (media dei valori misurati a T1 e T2) rispetto al Q_{dial} misurato a T0 (Figura 3). Ad eccezione della serina, la cui perdita nel dialisato nelle sedute con IDPN è oltre 4 volte la perdita riscontrata nella seduta senza IDPN, per la maggioranza degli altri AA la perdita nel dialisato non è mai maggiore del 50 % di quella riscontrata senza infondere IDPN. Per alcuni in particolare (Tirosina, Triptofano) la maggior perdita è veramente minima.

Abbiamo poi valutato, per singolo AA infuso, il rapporto fra Q_{inf} e Q_{dial} (Figura 4) determinando la rimozione frazionale di massa (Rf), calcolata come percentuale della massa infusa che è stata reperita nel dialisato $[(Q_{dial}/Q_{inf}) \cdot 100]$. Tale rimozione frazionale è risultata più elevata per la prolina (57.7% della quota infusa), seguita da glicina (43.4%), valina (37.6%), lisina (26.6%) e alanina (25.9%). Per gli altri AA la Rf si collocava fra il 6 e il 21% della quota infusa. La Rf complessiva, calcolata su tutti gli AA, e in tutti i pazienti, è risultata pari al 26 %, poco più di un quarto, quindi, della quota infusa, come già segnalato.

In Tabella 4 è riportato il bilancio di massa calcolato ai tempi T0, T1 e T2. A fronte di una aumentata perdita di AA nel dialisato in concomitanza con le sedute di infusione, il bilancio di massa sia in T1 che in T2 risulta comunque positivo per il paziente (+ 20.26 ± 0,94 gr a T1 e + 21.8 ± 0,96 gr a T2).

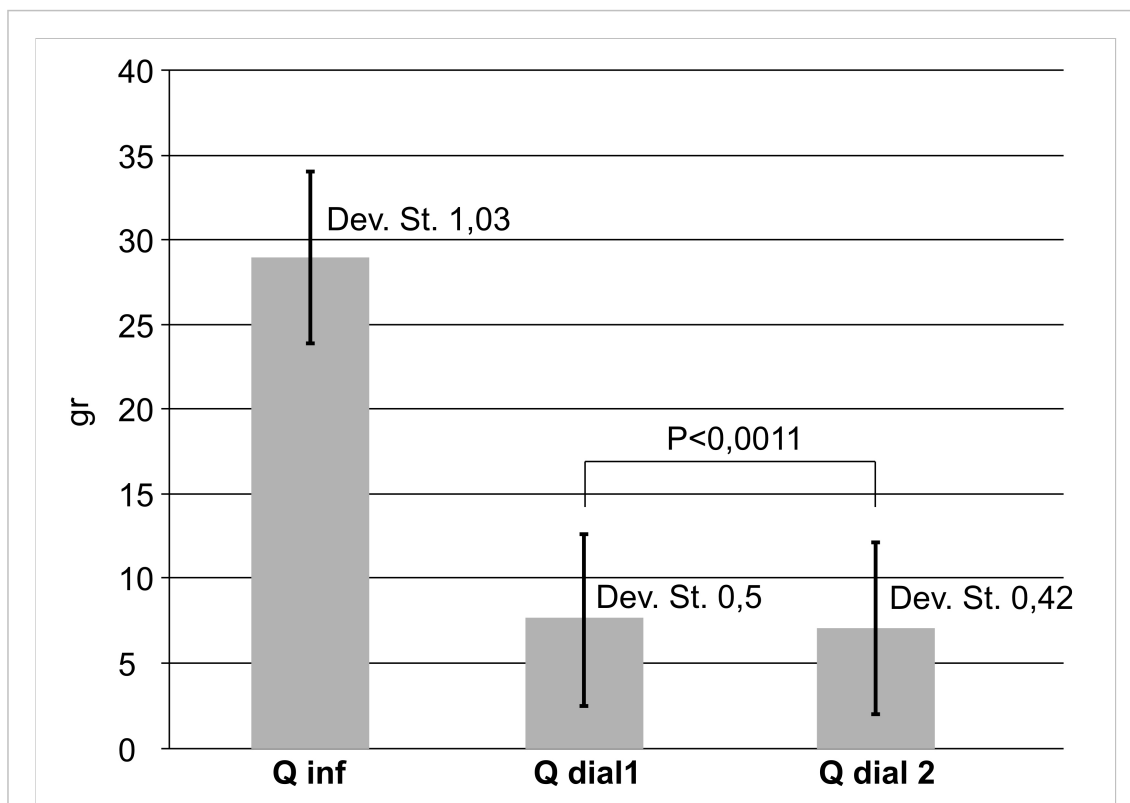
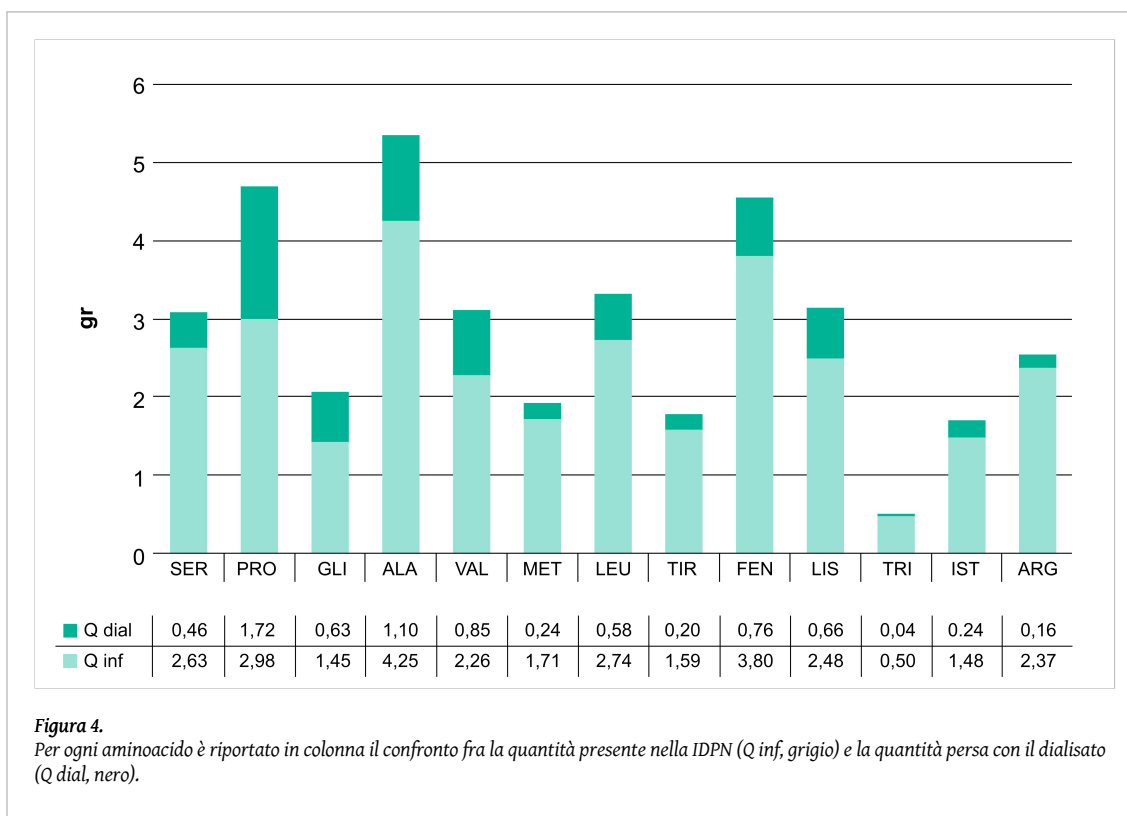
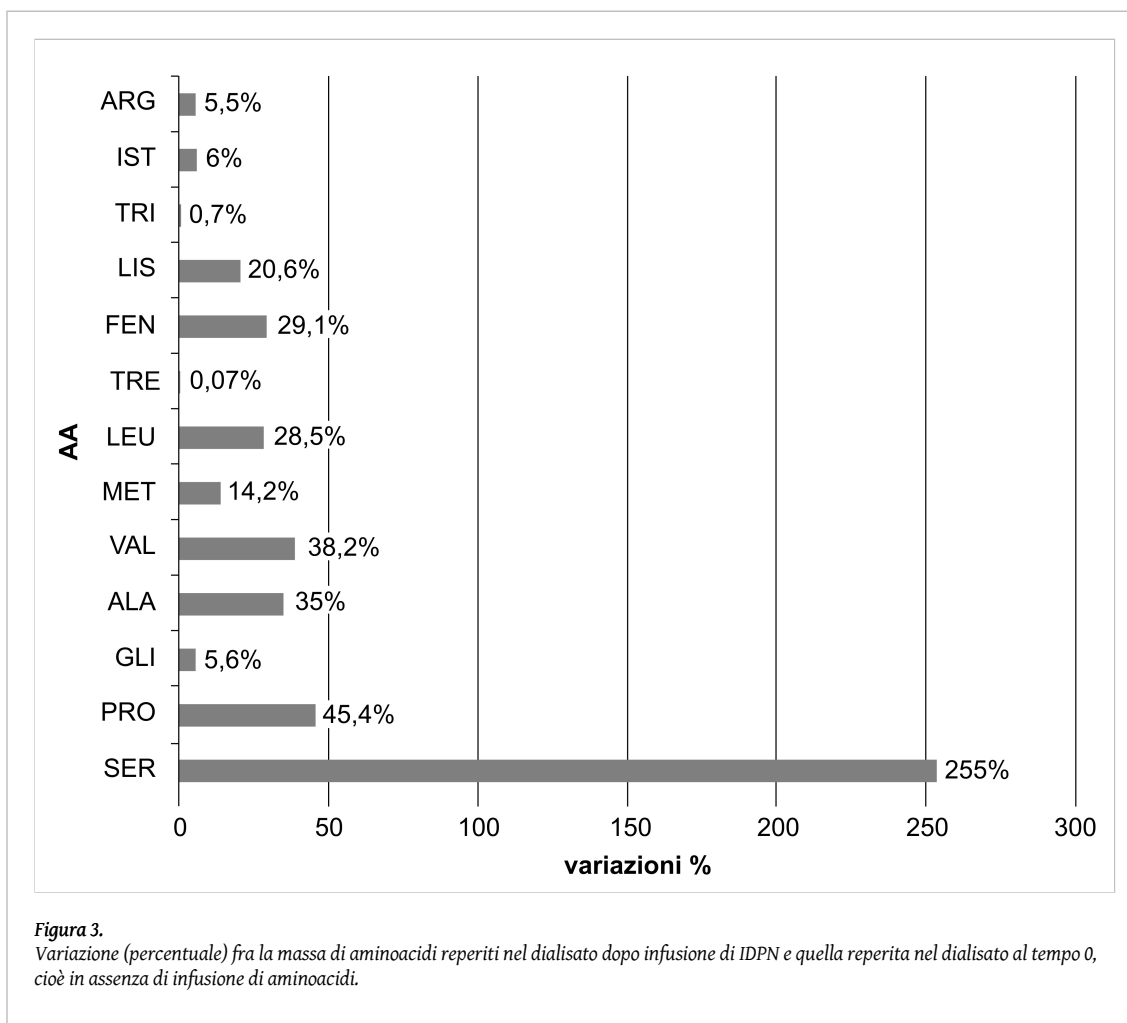


Figura 2.
Confronto fra la massa di aminoacidi infusi tramite la IDPN (Q_{inf}) e la massa di aminoacidi reperita nel dialisato, a T1 e T2 ($Q_{dial 1}$ e $Q_{dial 2}$).



A termine del mese di infusione di IDPN, in assenza di variazioni del peso ideale post-dialitico (64.3 ± 15.0 Kg a inizio studio *versus* 64.1 ± 14.9 Kg a fine studio; $P=NS$) la concentrazione ematica pre-dialitica di ciascuno degli AA infusi, è risultata aumentata rispetto al corrispondente livello basale (Tabella 5) anche se la differenza non raggiunge la significatività statistica.

Metionina, leucina e serina sono gli AA il cui incremento è risultato maggiore, con un aumento di concentrazione rispettivamente del 100%, 57%, 44%, ai limiti della significatività statistica.

Tre AA (fenilalanina, valina e prolina) hanno presentato incrementi di circa il 35% rispetto al valore basale, altri hanno presentato un incremento variabile fra il 10 e il 30% circa, mentre solo un AA, la tirosina, ha mostrato, a fine studio, un incremento inferiore al 5% del livello basale.

In Figura 5 è riportato l'andamento delle concentrazioni plasmatiche di ciascuno degli AA infusi dosabile presso il Laboratorio, ai tre tempi dello studio (T0, T1, T2). Mediamente, al termine del periodo di infusione di IDPN (13 sedute dialitiche), l'incremento della concentrazione aminoacidica ematica è risultato del 36.8%.

Tabella 4. Bilancio di massa degli AA (massa infusa, massa reperita nel dialisato) ai diversi tempi dello studio (T0, seduta basale, senza infusione di IDPN; T1, sesta seduta di IDPN; T2, ultima seduta di IDPN).

	T0	T1	T2	Media T1eT2
Q inf, gr	0	28.76	28.76	28.76
Q dial, gr	3.9 ± 0.32	8.5 ± 0.5	6.96 ± 0.42	7.7 ± 0.46
Bilancio di massa, gr	-3.9 ± 0.32	20.26 ± 0.94	21.8 ± 0.96	21.06 ± 0.95

Tabella 5. Concentrazioni sieriche degli AA prima di iniziare il periodo di infusione di IDPN (T0) e al termine di 4 settimane di trattamento (T2) (media \pm DS).

Concentrazione Aminoacido (micromoli/l)	T0	T2	P
AA essenziali			
Valina	135 ± 53	185 ± 71	0.08
Leucina	66 ± 32	104 ± 61	0.08
Metionina	15 ± 8	30 ± 24	0.08
Fenilalanina	53 ± 19	72 ± 41	ns
Lisina	113 ± 50	135 ± 62	ns
Triptofano	11 ± 15	12 ± 15	ns
Treonina	45 ± 18	46 ± 24	ns
Istidina	51 ± 18	60 ± 24	ns
AA non essenziali			
Serina	59 ± 22	85 ± 32	0.052
Prolina	423 ± 222	547 ± 246	ns
Glicina	213 ± 36	255 ± 89	ns
Alanina	264 ± 114	282 ± 139	ns
Arginina	23 ± 20	36 ± 32	ns

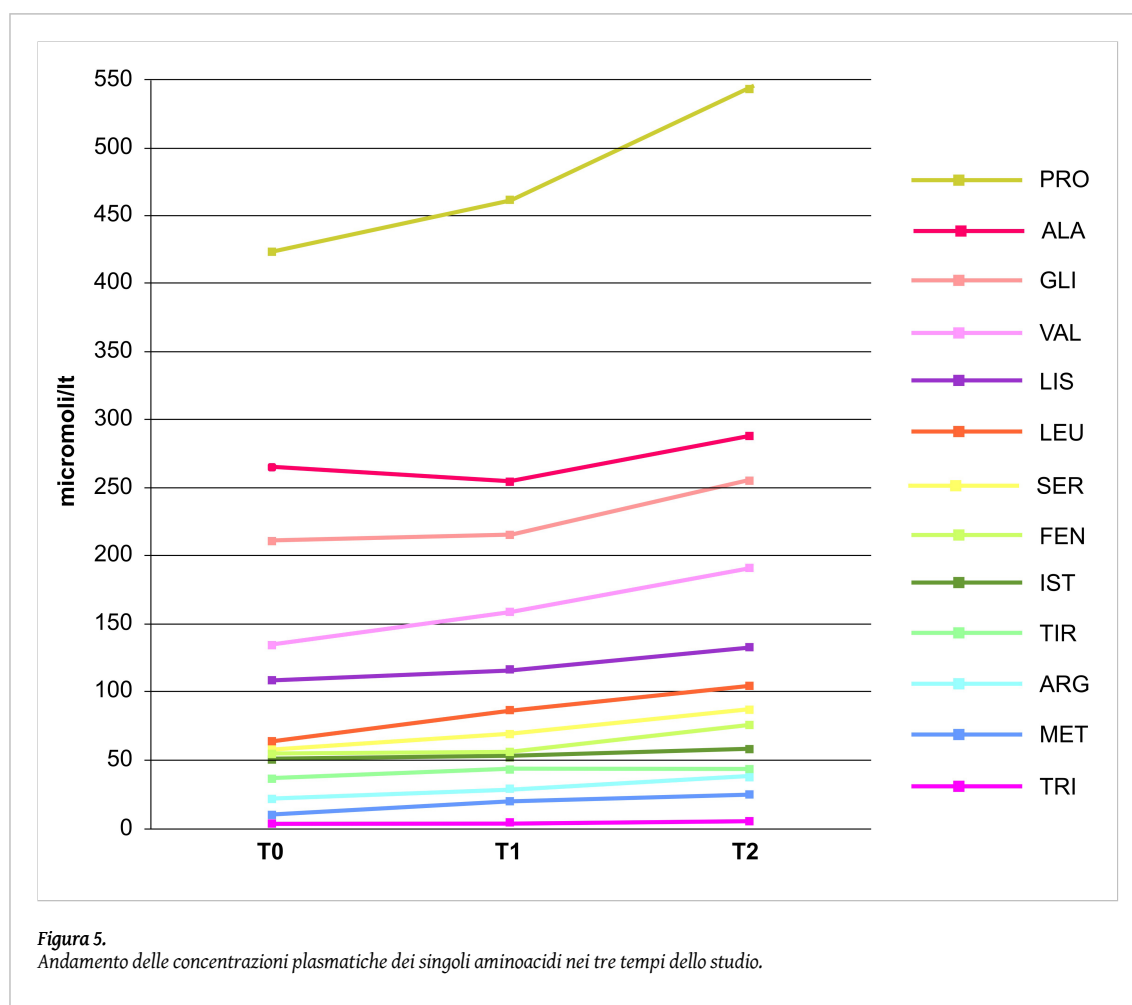
Il confronto sui livelli della pre-albumina sierica misurati a inizio e a fine studio ha evidenziato in tutti i pazienti tranne uno, un incremento della stessa, dell'ordine del 16% (range: +3,1%, + 52%). Nel complesso, la variazione assoluta è risultata statisticamente significativa ($p < 0.04$). Analogo risultato si è ottenuto sui livelli della albumina, con un incremento medio del 7% (range: +2,7%; + 18,3%) e una variazione statisticamente significativa ($p = 0.008$).

Per quanto riguarda il controllo dei valori glicemici in corso di infusione non abbiamo documentato severe iperglicemie (valore massimo osservato pari a 250 mg/dl) e nessun evento di ipoglicemia nell'immediato periodo post-dialitico.

Discussione

I risultati di questo lavoro indicano che:

1. in dialisi convenzionale, con filtri *low flux* e senza alcun apporto proteico esterno, si ha una perdita di AA, minima, riscontrabile nel dialisato;
2. aggiungendo l'infusione endovenosa di IDPN e mantenendo il filtro *low flux*, la perdita nel dialisato aumenta, grossolanamente, del 50% rispetto a quanto si rileva in dialisi senza IDPN, e risulta corrispondere a circa un quarto della massa di AA infusi;
3. a fronte della perdita di un quarto degli AA infusi, in un mese di tempo la concentrazione sierica aminoacidica è aumentata globalmente di oltre il 35%, e, per alcuni AA in particolare, l'aumento è stato dell'ordine del 50-60%.



È stato dimostrato anche in altri lavori che nel corso del trattamento emodialitico si ha una perdita di AA nel dialisato di entità variabile [10], [11] (full text). La massa di AA reperiti nel dialisato nel nostro lavoro ammonta a circa 4 grammi per seduta, nei limiti inferiori del range descritto in letteratura per le sedute di HD standard con filtri low flux (tra 4 e 8 g) [10] e che può aumentare con l'utilizzo di membrane ad alta permeabilità [13], [14] (full text).

Dato il basso peso molecolare, la perdita degli AA avviene innanzitutto per diffusione. Chazot et al descrissero infatti che l'arricchimento del dialisato con AA, riducendo il gradiente di concentrazione sangue-dialisato, era in grado di prevenire la riduzione della concentrazione plasmatica degli AA a termine di una seduta di dialisi [15].

Oltre al gradiente, gioca un ruolo la membrana dialitica che, in base al tipo di materiale, superficie e cut-off, condiziona la perdita di AA [13], [14] (full text). In uno studio di Iklizer et al risultava che durante una singola seduta di emodialisi con membrana in polimetilmetacrilato vi era una perdita di 6.1+/-1.5g di AA, di 7.1+/-2.6g con il cuprophane e di 8.0+/-2.8g con le membrane di polisulfone [16]. Le membrane ad alto flusso apparivano quindi leggermente più a "rischio" di perdite di AA rispetto alle membrane a basso flusso.

Più recentemente gli stessi Autori sembrano dimostrare in modo definitivo che l'emodialisi aumenta il catabolismo proteico a livello muscolare. Studiando una decina di pazienti prima, durante e dopo l'emodialisi, Iklizer et al hanno infatti rilevato un incremento del 10% della perdita proteica globale e del 164% della perdita muscolare globale [17] (full text). Uno studio di Veeneman et al. confermava sostanzialmente queste osservazioni [18] (full text).

Nel nostro studio, a fronte di una maggiore perdita di AA in un tempo relativamente breve, il bilancio degli AA è risultato comunque positivo per il paziente, come dimostrato dal riscontro di un uniforme incremento della concentrazione di AA sierici (Tabella V). La rimozione frazionale media è infatti risultata dell'ordine del 26%, pari a un quarto della massa infusa, quindi si può supporre che la quota rimanente resti nell'organismo ad incrementare il patrimonio di AA. Tale incremento non è tuttavia risultato statisticamente significativo rispetto a T0. Ma questo risultato apparentemente insoddisfacente si spiega con il breve tempo di osservazione (solo 1 mese), e va pertanto considerato come significativo di un fenomeno tendenziale.

Tra gli AA che aumentano maggiormente con l'infusione di IDPN troviamo la Valina e la Leucina che sono due aminoacidi essenziali ramificati con funzione plastica. Entrambi possono essere catabolizzati per produrre energia, contrastano la produzione di acido lattico e preservano le difese immunitarie grazie allo stimolo sulla sintesi della glutammina [19] (full text). Dopo l'infusione troviamo anche particolarmente aumentata (raddoppiata) la metionina, che svolge una attività antiossidante, in grado di neutralizzare i radicali liberi (H2O2, O2--, H2++) prima che possano reagire con le molecole biologiche. Questo risultato può essere di un certo rilievo dato il ruolo che i processi di ossidazione glucidica, lipidica e proteica svolgono nella patogenesi del danno vascolare [20], [21] (full text).

A seguito della aumentata disponibilità di AA resa possibile dalla IDPN, l'organismo deve poi essere in grado di utilizzare tali fonti per costruire proteine di deposito, muscolari innanzitutto. Questo passaggio nell'uremico è spesso ostacolato dal cosiddetto fenomeno di *resistenza anabolica*. L'acidosi uremica, che stimola il catabolismo proteico aumentando l'ossidazione degli aminoacidi a catena ramificata e favorendo l'azione di enzimi proteolitici nel muscolo, è una delle principali cause di tale *resistenza anabolica* [22] (full text). Anche un insufficiente apporto calorico può generare *resistenza anabolica* in quanto l'organismo sarà costretto ad utilizzare gli AA gluconeogenetici disponibili nella IDPN a

scopo energetico, riducendo così le disponibilità di fonti aminoacidiche per la sintesi proteica [22] (full text). Un'altra causa possibile di *resistenza anabolica* è l'immobilizzazione protratta, molto frequente nei pazienti anziani, allettati [23] (full text).

Uno studio in acuto di Pupim et al sulla cinetica di leucina radio-marcata somministrata per via endovenosa durante la seduta dialitica, sembra però confermare la possibilità che la IDPN si traduca in vero anabolismo; gli Autori riportano infatti che la sintesi proteica risultava incrementata, mentre contemporaneamente si riduceva la proteolisi dell'organismo [24]. Questi ultimi risultati furono confermati anche nel caso che gli AA venissero somministrati per via orale [25] (full text).

Più complesso è invece il rapporto fra uso di IDPN e il suo effetto sulla sopravvivenza. Ad oggi non è possibile esprimere un giudizio definitivo sul ruolo della IDPN sul miglioramento della prognosi a lungo termine ottenibile con miglioramento dello stato nutrizionale poiché la maggior parte degli studi riportati in letteratura sono limitati da diversi fattori: assenza di gruppo di controllo randomizzato, intake alimentare non controllato e monitorizzato, campioni di pazienti spesso insufficienti per una corretta analisi, dati non corretti in relazione alle comorbidità.

Un recente lavoro francese [26] (full text) con infusione di IDPN protratta per 1 anno a pazienti in emodialisi cronica con franca malnutrizione, non ha dimostrato un guadagno di sopravvivenza a 2 anni a confronto con il gruppo di controllo che non riceveva IDPN. Il lavoro tuttavia presenta alcuni aspetti criticabili sia sul disegno dello studio (entrambi i gruppi ricevevano anche supplementi orali) sia sul risultato della randomizzazione visto che nel gruppo a cui veniva somministrata IDPN vi erano più soggetti con neoplasie, con diabete, con scompenso congestizio.

Il nostro studio ha alcune limitazioni (non c'è popolazione di confronto, il numero dei pazienti coinvolti è sostanzialmente basso e non c'è stata una raccolta vasta dei parametri metabolici), correlabili alla natura di studio "pilota", eseguito primariamente per raccogliere informazioni immediatamente utilizzabili sulla efficacia di una supplementazione intradialitica di aminoacidi. Ha però allo stesso tempo una sua forza precisa: sono stati infatti dosati singolarmente ben 13 AA su sangue, in tempi diversi, ed è stato eseguito un campionamento di bagno che ha consentito la contemporanea quantificazione diretta della perdita di AA.

Conclusioni

L'IDPN ha il grande vantaggio di fornire calorie e proteine durante il trattamento emodialitico senza la necessità di un accesso venoso centrale poiché i nutrienti sono infusi nel sangue venoso di ritorno al paziente. Può essere somministrata senza particolari difficoltà tecniche, con il semplice utilizzo di una pompa infusoriale; i protocolli applicativi sono semplici, bastando alcuni controlli sulla glicemia e i controlli biochimici routinari.

La soluzione da noi impiegata è risultata inoltre estremamente maneggevole, anche per quanto riguarda il controllo glicemico.

Il nostro studio aveva lo scopo basilare di dimostrare, in termini biochimici, se una infusione di AA eseguita in corso di dialisi, può risultare utile a fronte di una perdita inevitabile di una parte degli AA somministrati. La risposta emersa è positiva poiché dopo un mese di infusione la concentrazione plasmatica è aumentata per tutti gli AA infusi e dosati; l'incremento non risulta statisticamente significativo per il breve tempo di osservazione, ma esprime un fenomeno tendenziale di verosimile efficacia clinica.

Va comunque precisato che utilizzando una IDPN diversa da quella usata in questo studio, non è implicito che si ottengano i nostri stessi risultati.

L'impiego di soluzioni nutrizionali ad hoc per il paziente in HD cronica dovrebbe essere considerato parte integrante dell'approccio terapeutico, che dovrebbe includere anche provvedimenti atti a contrastare la resistenza anabolica. In questo senso, l'ottimizzazione della correzione dell'acidosi, i trattamenti misti diffusivo-convettivi, e i programmi di attività fisica intradialitica, potrebbero svolgere un ruolo fondamentale.

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Il manoscritto non contiene tabelle e/o figure soggette ad autorizzazioni.

Bibliografia

- [1] Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O et al. Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2002 Apr;17(4):563-72 (full text)
- [2] Chauveau P, Vendrely B, El Haggan W et al. Body composition of patients on a very low-protein diet: a two-year survey with DEXA. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2003 Oct;13(4):282-7
- [3] Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1995 Nov;6(5):1386-91 (full text)
- [4] Chertow GM, Johansen KL, Lew N et al. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney international* 2000 Mar;57(3):1176-81 (full text)
- [5] Combe C, McCullough KP, Asano Y et al. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Nov;44(5 Suppl 2):39-46
- [6] Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Nov;42(5):864-81
- [7] Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K et al. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney international* 1993 Jul;44(1):115-9
- [8] Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine* 1993 Sep 30;329(14):1001-6 (full text)
- [9] Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1990 May;15(5):458-82
- [10] Wolfson M, Jones MR, Kopple JD et al. Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose. *Kidney international* 1982 Mar;21(3):500-6
- [11] Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2002 Jan;282(1):E107-16 (full text)
- [12] Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 May;22 Suppl 2:ii45-87 (full text)
- [13] Kopple JD, Swendseid ME, Shinaberger JH et al. The free and bound amino acids removed by hemodialysis. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs* 1973;19:309-13
- [14] Navarro JF, Mora C, León C et al. Amino acid losses during hemodialysis with polyacrylonitrile membranes: effect of intradialytic amino acid supplementation on plasma amino acid concentrations and nutritional variables in nondiabetic patients. *The American journal of clinical nutrition* 2000 Mar;71(3):765-73 (full text)
- [15] Chazot C, Shahmir E, Matias B et al. Dialytic nutrition: provision of amino acids in dialysate during hemodialysis. *Kidney international* 1997 Dec;52(6):1663-70
- [16] Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA et al. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney international* 1994 Sep;46(3):830-7
- [17] Lim VS, Ikizler TA, Raj DS et al. Does hemodialysis increase protein breakdown? Dissociation between whole-body amino acid turnover and regional muscle kinetics. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Apr;16(4):862-8 (full text)
- [18] Veeneman JM, Kingma HA, Boer TS et al. Protein intake during hemodialysis maintains a positive whole body protein balance in chronic hemodialysis patients. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2003 May;284(5):E954-65 (full text)
- [19] Cynober L, Harris RA. Symposium on branched-chain amino acids: conference summary. *The Journal of nutrition* 2006 Jan;136(1 Suppl):333S-6S (full text)

[20] Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ et al. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2001 Dec;38(6):1408-13

[21] Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003 Jul;18(7):1272-80 (full text)

[22] Movilli E, Zani R, Carli O et al. Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decreases kinetically evaluated protein intake in haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1998 Jul;13(7):1719-22 (full text)

[23] Glover EI, Phillips SM, Oates BR et al. Immobilization induces anabolic resistance in human myofibrillar protein synthesis with low

and high dose amino acid infusion. *The Journal of physiology* 2008 Dec 15;586(Pt 24):6049-61 (full text)

[24] Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillette JR et al. Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *The Journal of clinical investigation* 2002 Aug;110(4):483-92

[25] Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ et al. Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Nov;17(11):3149-57 (full text)

[26] Cano NJ, Fouque D, Roth H et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Sep;18(9):2583-91 (full text)