

TEST DI EQUILIBRAZIONE PERITONEALE: ATTUALITÀ E PROSPETTIVE FUTURE

V. La Milia

Nefrologia e Dialisi, Ospedale A. Manzoni, Lecco

Peritoneal equilibration test: actuality and future perspectives

The most widely used peritoneal function test is the peritoneal equilibration test (PET), developed and described by Twardowski in 1987. PET is performed using a 2.27% glucose solution and it lasts 4 hours. It measures peritoneal solute transport and ultrafiltration. PET gives the possibility to categorise patients (high, high-average, low-average and low transporters). However, a PET with 3.86% glucose provides better information on ultrafiltration and the phenomenon of sodium sieving provides an assessment of free water transport. Two recently developed tests (Mini-PET, Double Mini-PET) are promising tools to assess the free water transport and the osmotic conductance to glucose. The above new insights in the peritoneal function need of a new standardization of the PET. It possible that the "new PET" will be performed by a machine (PET-machine) in order to avoid the mistakes during the performance of manual PET and to allow an universal standardization of the test. (G Ital Nefrol 2007; 24: 510-25)

KEY WORDS:

Peritoneal equilibration test (PET), Mini-PET, Peritoneal membrane, Peritoneal glucose solutions, Peritoneal transporters, Free-water transport

PAROLE CHIAVE:

Membrana peritoneale, Mini-PET, Soluzioni con glucosio, Test di equilibratura peritoneale (PET), Trasporto di acqua libera, Trasportatori peritoneali

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Vincenzo La Milia
Nefrologia e Dialisi
Ospedale A. Manzoni
Via dell'Eramo, 911
23900 Lecco
e-mail: v.lamilia@ospedale.lecco.it

INTRODUZIONE

Esattamente 20 anni fa veniva proposto, da Twardowski, il test di equilibratura peritoneale (PET) (1) per valutare la capacità di trasporto dei soluti e la capacità di generare ultrafiltrazione (UF) da parte della membrana peritoneale nei pazienti in dialisi peritoneale (DP).

Per la sua semplicità di esecuzione e di interpretazione il PET ha avuto in questi anni una enorme diffusione in tutto il mondo e rappresenta il test di riferimento per altri test, più complessi e di non facile applicazione nella comune pratica clinica (2, 3).

Il PET è una valutazione semi-quantitativa della capacità di trasporto della membrana peritoneale determinata mediante la velocità di equilibratura delle concentrazioni di un soluto tra il plasma ed il dialisato. Il rapporto di concentrazione fra dialisato e plasma (D/P)

di un determinato soluto, dopo un determinato tempo, indica il grado e la velocità di equilibratura fra le concentrazioni; tanto più sarà elevato il D/P per un soluto e tanto più velocemente verrà raggiunto l'equilibrio fra dialisato e plasma e quindi maggiore sarà la permeabilità peritoneale per quel soluto. Il D/P può essere determinato per qualsiasi soluto trasportato dal plasma al liquido di dialisi peritoneale. Infatti, sono stati valutati i D/P della creatinina, dell'urea, di alcuni elettroliti, del fosforo e delle proteine. Poiché il glucosio è presente in elevate concentrazioni nel dialisato (fino a 3860 mg/dL) e viene quindi assorbito dal plasma, attraverso la membrana peritoneale, e rapidamente metabolizzato, non ha senso utilizzare il D/P per il glucosio (le concentrazioni plasmatiche di glucosio rimangono sostanzialmente invariate durante il PET); al suo posto viene utilizzato il rapporto della concentrazione del glucosio, nel dialisato, dopo un determinato tempo (t) con la con-

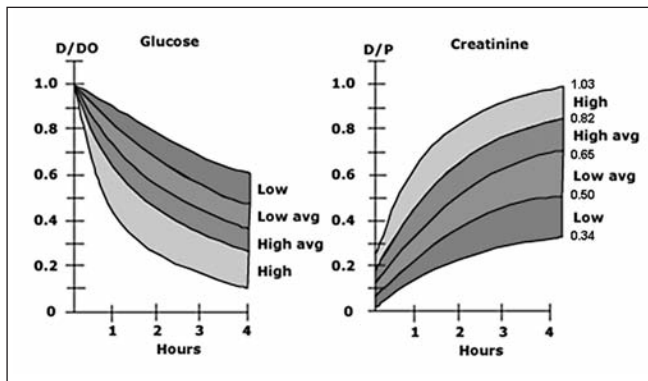


Fig. 1 - Curve di equilibrizzazione peritoneale "classiche" e classi di trasportatori determinate con il rapporto fra le concentrazioni di glucosio al tempo t e all'inizio del PET (D/D_0) e con il rapporto fra le concentrazioni di creatinina nel dialisato e nel plasma (D/P) durante il PET. Per $D/P_{Creatinina}$ vengono riportati anche i valori classici (1, 4) utilizzati per classificare i pazienti in DP alla fine del PET.

centrazione di glucosio presente nella soluzione all'inizio del test (D/D_0). D/D_0 è espressione della velocità di assorbimento del glucosio.

Il PET permette di valutare anche l'UF peritoneale e l'eventuale presenza di volume residuo (1).

Il PET originale di Twardowski è un test della durata di 4 ore, effettuato con una soluzione contenente glucosio al 2.27%, che valuta il D/P di alcuni piccoli soluti, soprattutto la creatinina (D/P_{Creat}), ed il rapporto fra le concentrazioni (D/D_0) del glucosio. Dall'analisi dei D/P_{Creat} e dei D/D_0 durante il PET è possibile tracciare delle curve di permeabilità della membrana peritoneale (Fig. 1) ed in base al valore del D/P_{Creat} (meno comunemente si utilizza il D/D_0) alla fine del PET i pazienti possono essere classificati in 4 categorie: alti trasportatori (H da *High*), medio-alti trasportatori (HA da *High-Average*), medio-bassi trasportatori (LA da *Low-Average*) e bassi trasportatori (L da *Low*). Le 4 classi di trasportatori sono state ottenute sommando e sottraendo al valore medio del D/P_{Creat} e del D/D_0 una deviazione standard (DS); in pratica i pazienti con valori di D/P_{Creat} superiori alla media più 1DS vengono classificati come H, i pazienti con valori di tali parametri compresi fra la media e la media più 1DS vengono classificati come HA, i pazienti con valori compresi fra la media e la media meno 1DS vengono classificati come LA ed, infine i pazienti con valori inferiori alla media meno 1DS vengono classificati come L. Per il D/D_0 la situazione è speculare (tanto più è elevato il valore e tanto più bassa sarà la classe di trasporto). Il PET semplificato (4) prevede l'utilizzo esclusivo dei valori ottenuti alla fine del test per classificare i pazienti. La stessa classificazione è stata fatta utilizzando il D/P di altri soluti e l'UF peritoneale alla fine del PET (1, 4).

I risultati di 103 PET, effettuati da Twardowski in 18 pazienti diabetici e in 68 pazienti non diabetici (1),

hanno rappresentato per tutti questi anni i valori di riferimento con cui confrontare i risultati ottenuti in altre popolazioni di pazienti.

UTILITÀ DEL PET

Il grande merito di Twardowski e del PET da egli ideato è di avere come prima cosa dimostrato che esiste una considerevole variabilità nel trasporto dei piccoli soluti da parte della membrana peritoneale. Tale variabilità è ancora maggiore, quando si considera l'UF. Questa semplice osservazione ha portato alla prima e fondamentale conclusione che anche il comportamento della membrana peritoneale, come la maggior parte delle altre caratteristiche fisiopatologiche dell'organismo umano, non è uniforme fra i vari soggetti ma, a volte, differisce in modo sostanziale (1, 5).

La classificazione di Twardowski è tuttavia limitata dal fatto che è stata effettuata in una piccola popolazione di pazienti, tutti Nord-Americani (1), quindi i valori riportati dall'Autore vanno considerati come valori di riferimento mentre, come vedremo in seguito, non andrebbero utilizzati come valori assoluti in base ai quali classificare popolazioni diverse.

La variabilità tra i pazienti della permeabilità peritoneale ai piccoli soluti è multifattoriale, influenzata da età, sesso, razza, fattori genetici, fattori clinici (diabete, comorbidità cardiovascolare, infiammazione), superficie corporea, ecc. (6). Tuttavia, l'insieme di tutti questi fattori non spiega che circa il 20% della variabilità inter-paziente della permeabilità peritoneale ai piccoli soluti all'inizio del trattamento dialitico peritoneale. Quindi, al momento, non esiste alcun parametro o associazione di parametri che ci possa far prevedere qual è il grado di permeabilità della membrana peritoneale basale, all'inizio del trattamento dialitico, nel singolo paziente.

La variabilità intra-paziente, nel tempo, della permeabilità peritoneale ai piccoli soluti può essere influenzata dall'esposizione prolungata della membrana peritoneale alle soluzioni per DP, dalle elevate concentrazioni di glucosio utilizzate, dalla modalità dialitica, manuale (CAPD) o automatizzata (APD), dalle peritoniti, ecc. (7, 8).

Da molti anni il PET trova applicazione anche in ambito pediatrico (9).

Il PET ha trovato il primo impiego clinico come mezzo utile per la prescrizione della modalità di DP più idonea ad ottenere la maggiore depurazione possibile in un determinato paziente (10). Inoltre il PET è uno strumento indispensabile per il monitoraggio nel tempo della funzione della membrana peritoneale.

PRESCRIZIONE DELLA MODALITÀ DIALITICA

Sin dall'esordio sulla scena clinica il PET è stato utilizzato per la prescrizione della modalità dialitica peritoneale più idonea nel singolo paziente in DP (10).

Inizialmente l'obiettivo era quello di prescrivere la modalità dialitica che potesse ottenere la maggiore depurazione possibile (in termini di Kt/V e/o clearance della creatinina). Le migliori capacità depurative, come è intuibile, sarebbero teoricamente ottenibili nei pazienti alti trasportatori, ma tale elevato trasporto peritoneale ai piccoli soluti veniva sempre più associato ad una maggiore mortalità e morbilità (11). La ritenzione idrosalina, di questi pazienti, soprattutto se in CAPD, dovuta al rapido dissipamento del gradiente osmotico intra-peritoneale, è stata probabilmente una delle cause di tale maggiore mortalità.

Il PET, nella sua semplicità, ha offerto la possibilità di trattare nel modo più adeguato i pazienti alti trasportatori; infatti, la conoscenza del rapido assorbimento del glucosio presente nelle soluzioni per DP ha portato alla proscrizione di tempi di sosta molto lunghi in tali pazienti e alla prescrizione di tempi di sosta brevi che hanno trovato il loro approdo naturale nella DP automatizzata (10), anche con addome vuoto diurno.

Più recentemente, la messa in commercio dell'icodestrina (12) e la sua capacità di generare un'adeguata UF anche nei pazienti alti trasportatori si è rivelata utile per utilizzare la lunga sosta diurna ottenendo anche un incremento considerevole della depurazione.

Le caratteristiche di trasporto peritoneale, evidenziate con l'esecuzione del PET, suggeriscono quindi di trattare i pazienti che hanno elevato trasporto peritoneale (già all'inizio della DP o sviluppato in seguito) con l'APD associando ad essa (nella sosta lunga diurna) l'icodestrina se non vi sono controindicazioni (intolleranza, allergie, ernie, ecc.).

Una recente metanalisi (13), di alcuni lavori osservazionali prospettici, ha confermato una peggiore prognosi (in termini soprattutto di sopravvivenza) nei pazienti alti trasportatori rispetto ai pazienti con caratteristiche di trasporto peritoneale più basse o meno rapide. L'aspetto molto interessante di questo studio è stata la conferma che il trattamento con l'APD, in un sottogruppo di pazienti, rendeva la caratteristica di trasporto peritoneale ininfluenza in termini di sopravvivenza dei pazienti. Naturalmente bisogna essere molto cauti nel trarre conclusioni definitive dall'analisi di studi osservazionali per il possibile ruolo di fattori confondenti (ad esempio è possibile che l'APD venga effettuata maggiormente nei pazienti più giovani che hanno una migliore prognosi sia per l'età che per l'assenza di altre comorbidità, magari sub-cliniche). Tuttavia tali studi offrono un notevole impulso per l'esecuzione di studi randomiz-

zati e controllati (ad esempio CAPD vs APD nei pazienti alti e medio-alti trasportatori ed impiegando, in ambedue le metodiche, l'icodestrina nella sosta più lunga) e sottolineano ancora una volta l'importanza di conoscere la tipologia del trasporto peritoneale nel singolo paziente già all'inizio della DP.

UTILITÀ PER IL FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

L'esecuzione periodica del PET nel singolo paziente in DP permette di valutare l'evoluzione delle caratteristiche di trasporto della membrana peritoneale e come tale funzionalità possa essere influenzata dal tipo di soluzione utilizzata, da patologie intercorrenti del peritoneo (peritoniti) e da altri fattori (4-6, 14-19).

TEST DI VERIFICA

1) Il PET originale di Twardowski:

- Viene effettuato con soluzione di glucosio al 2.27%
- Ha una durata di 4 ore
- Permette la classificazione dei pazienti in classi di trasportatori
- Utilizza prevalentemente il D/P della creatinina ed il D/DO del glucosio alla 4a ora
- Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

STANDARDIZZAZIONE DEL PET (MODALITÀ DI ESECUZIONE)

Il PET ha un coefficiente di variabilità che mentre è inferiore al 10% per il trasporto dei piccoli soluti può arrivare al 25-50% (18) quando si valuta l'UF.

Per tale motivo è necessario standardizzare in modo accurato il PET. Infatti, se standardizzato, il PET è un test altamente riproducibile e permette di paragonare i risultati nello stesso paziente durante il *follow-up* clinico (20, 21) e di comparare i risultati in popolazioni differenti.

Una iniziale standardizzazione è già stata effettuata da Twardowski (1) quando ha ideato il test.

Per l'emergenza, in questi anni, di "evidenze" che consigliano di modificare il test classico sarebbe necessario procedere ad una nuova standardizzazione del PET in modo da ottenere dei dati il più possibile utili ed

il più possibile riproducibili.

La standardizzazione del PET dovrebbe riguardare i seguenti punti:

1. Durata dello scambio (in genere notturno) precedente il PET.
2. Volume di infusione e soluzione infusa.
3. Posizione del paziente durante l'infusione ed il drenaggio.
4. Durata dell'infusione e del drenaggio.
5. Metodi di prelievo e conservazione dei campioni ematici e del dialisato.
6. Metodi di laboratorio.

1. Durata dello scambio (in genere notturno) precedente il PET

Nella versione originale dell'esecuzione del PET veniva raccomandato di effettuare uno scambio, notturno, precedente il PET di 8-12 ore (1, 22). Tale durata era giustificata dal fatto che il PET classico è stato messo a punto per i pazienti in CAPD in cui si ha effettivamente una durata della sosta notturna variabile in tale range di tempo. Tuttavia, in seguito sono state proposte altre modalità di DP come, ad esempio, la dialisi incrementale, in cui si effettuano inizialmente 1-2 scambi al giorno, la dialisi ambulatoriale diurna (DAPD) (23), in cui non si effettua lo scambio notturno ed il paziente rimane con la cavità peritoneale vuota durante la notte e l'APD (23) in cui il trattamento viene effettuato durante la notte con l'ausilio di un *cycler* ed in cui le soste sono molto brevi (1-2 ore o meno).

È stato dimostrato che i valori di D/P_{Creat} sono superiori e quelli di D/D_0 sono inferiori quando il PET viene effettuato dopo un periodo di 9-13 ore ad addome vuoto (24) rispetto al PET preceduto da una sosta notturna di 8-12 ore, con la cavità peritoneale piena.

Altri Autori hanno dimostrato che i valori di D/P_{Creat} e di D/D_0 ottenuti con un PET preceduto da una sosta notturna di 8 vs 3 ore sono sostanzialmente simili (25).

In conclusione, è di fondamentale importanza che il paziente appena prima del PET non abbia avuto un periodo più o meno lungo con la cavità peritoneale vuota. È consigliabile quindi che il paziente arrivi al Centro, per effettuare il PET, con la cavità peritoneale piena e che la sosta prima del test (nel caso dell'APD) non sia inferiore a 45 minuti. Alcuni Centri preferiscono far sempre precedere al PET una sosta notturna di 8-12 ore anche nel caso dell'APD (26).

Nella standardizzazione del PET originale gli Autori (1) non indicano il tipo di soluzione da utilizzare nella sosta, in genere notturna, precedente il PET.

Tale problema è emerso soprattutto con la commercializzazione e l'utilizzo clinico in DP dell'icodestrina (27).

Infatti, è stato dimostrato che i valori di D/P_{Creat} sono superiori e quelli di D/D_0 sono inferiori quando nella

sosta precedente il PET (notturna) viene utilizzata l'icodestrina rispetto ad una soluzione contenente glucosio al 1.36% o al 2.27%, si ha cioè un aumento della permeabilità della membrana peritoneale ai piccoli soluti (28). Anche in questo studio, i valori di UF peritoneale durante il PET non sembrano essere influenzati dal tipo di soluzione presente in cavità peritoneale nello scambio precedente il PET stesso.

Tale aumento della permeabilità della membrana peritoneale permane anche quando vengono effettuati due lavaggi consecutivi con soluzione di glucosio al 2.27%, prima del PET, per eliminare l'influenza del volume residuo di icodestrina nell'effettuazione del test stesso (29). Al contrario i valori di D/P_{Creat} e quelli di D/D_0 erano sovrapponibili a quelli basali dopo un periodo di trattamento di 12 settimane con icodestrina, nello scambio notturno, se il PET veniva fatto precedere da uno scambio di 8 ore con una soluzione contenente glucosio e non icodestrina.

Semberebbe quindi che l'icodestrina determini un incremento della permeabilità della membrana peritoneale con modalità ancora non note (azione diretta vasoattiva?, rilascio di citochine?) (30).

In conclusione, anche nei pazienti che utilizzano cronicamente l'icodestrina, per lo scambio notturno, è necessario che lo scambio notturno immediatamente precedente il PET venga effettuato con una soluzione contenente glucosio al 1.36% (o 2.27%).

2. Volume di infusione e soluzione infusa

Il PET classico viene effettuato con 2000 mL di una soluzione contenente glucosio al 2.27%.

In uno studio, il PET effettuato con un volume di 1500 mL sembra dare risultati non differenti dal PET eseguito con i canonici 2000 mL (31); tuttavia in tale studio il PET con volumi differenti è stato effettuato in popolazioni diverse e non nello stesso gruppo di pazienti. È consigliabile quindi l'esecuzione del test con un volume di 2000 mL.

Tutte le sacche con le soluzioni per DP (a parte quelle per APD) hanno un volume nominale di 2000 mL; tuttavia quando tale volume viene quantificato il risultato è, quasi sempre, un volume superiore a tale quantità (26, 32).

In un recente studio (33) è stato evidenziato che le sacche utilizzate in 316 PET contenevano un volume mediano di 2096 mL, rispetto al volume nominale dichiarato di 2000 mL. Se si fosse utilizzato il valore nominale del volume, delle soluzioni contenute nelle sacche, per la quantificazione dell'UF peritoneale durante il PET si avrebbe avuto una sovrastima dell'UF peritoneale.

Inoltre, anche quando si esegue il PET, in genere, si effettua la manovra del "flush before fill" cioè il lavaggio delle linee, dopo il drenaggio del precedente

scambio, con una quantità, non nota, di soluzione fresca che finisce nella sacca di drenaggio. La mancata quantificazione di tale volume utilizzato per il "flush before fill", che in media è 200 mL (34), può provocare degli errori nella quantificazione dell'UF (32) del PET e può provocare anche delle alterazioni nei classici parametri di equilibrizzazione del PET; infatti si potrà avere una diluizione dei soluti (ad esempio urea, creatinina, ecc.) contenuti nel liquido di drenaggio e quindi otterremo valori di D/P per tali soluti inferiori a quelli reali mentre otterremo valori di D/D_0 superiori. In ambedue i casi si avrà una sottostima dei trasportatori appartenenti alle categorie più alte (H e H-A) e ciò può provocare la non corretta prescrizione del trattamento dialitico nei pazienti in DP.

La sovrastima della UF che si può avere in DP, dovuta al sovrariempimento delle sacche e alla manovra del "flush before fill", può assumere dimensioni notevoli quando si valuta l'UF delle 24 ore in CAPD (35) mentre sembra essere meno importante in APD (36). Grazie alle formule per il calcolo del Kt/V e della clearance dialitica della creatinina, che utilizzano la rimozione totale di tali soluti e non la loro concentrazione nel liquido di drenaggio, non si hanno conseguenze anche quando il volume utilizzato per il lavaggio delle linee viene mescolato a quello drenato dalla cavità peritoneale alla fine dello scambio. Al contrario si possono avere importanti sovrastime della UF ottenuta nei pazienti in DP (soprattutto in CAPD) con conseguenze cliniche potenzialmente disastrose (per fare un esempio, con un sovrariempimento medio di 100 mL, per ogni sacca per la CAPD e con un volume medio di 200 mL per ogni "flush before fill", in un paziente in CAPD si può calcolare una UF peritoneale di 1200 mL al giorno mentre in realtà è nulla e ciò può dare una falsa tranquillità sia al paziente che al medico. Non è escluso che tale "errore" possa avere contribuito alla ritenzione idrosalina tipica di molti pazienti in DP (35).

In conclusione, quando si effettua il PET è necessario: a) utilizzare un volume di 2000 mL (o un volume il più vicino possibile a tale valore); b) misurare il volume reale della soluzione da infondere e ciò è facilmente ottenibile pesando la sacca e sottraendo a tale valore la tara (sacca vuota al termine dell'infusione); c) quantificare il volume usato per il "flush before fill", sottrarre tale quantità al volume della soluzione da infondere ed eliminare questa quota di liquido senza miscelarla con il liquido drenato alla fine del test. Un modo semplice per fare ciò è di tagliare il set di scarico, a livello della giunzione con la sacca di scarico, effettuare il drenaggio completo della sosta notturna in un contenitore, collegare il set di scarico ad una siringa, chiudere il set di collegamento al paziente, aprire il set di infusione, ed aspirare una quantità nota di liquido (ad esempio 30 mL), per lavare le linee.

La soluzione utilizzata nell'esecuzione del PET classico standardizzato è una soluzione contenente glucosio al 2.27%.

Tuttavia negli ultimi anni vi è stato un notevole interesse sullo stato di idratazione dei pazienti in DP e sulla capacità di UF peritoneale. Ciò è dovuto sia alla dimostrazione che ad un incremento della depurazione totale già adeguata ($Kt/V = 1.9$, $CrCl = 60$ L) del 20-30% non si associa un corrispettivo risultato in termini di migliore sopravvivenza (37) sia alla evidenza, sempre più consistente, che la rimozione di liquidi (e sodio) è molto importante per la sopravvivenza dei pazienti. Ciò è stato dimostrato sia nei pazienti che per le loro caratteristiche di trasporto della membrana peritoneale hanno basse UF peritoneali come gli alti trasportatori (H) (13) o ridotta escrezione totale di acqua (38) soprattutto nei pazienti anurici (39, 40). È probabile che tale elevata mortalità sia da ascrivere alla maggiore ritenzione idrosalina nei pazienti alti trasportatori a causa del rapido dissipamento del gradiente osmotico che si verifica in tali pazienti con conseguente perdita della capacità di UF da parte della membrana peritoneale.

Al fine di studiare meglio la capacità di UF da parte della membrana peritoneale è stato proposto di sostituire il classico PET con soluzione al 2.27% con un PET con soluzione al 3.86% (26).

Infatti, con il 3.86%-PET è più facilmente quantificabile la capacità di UF da parte della membrana peritoneale grazie alla maggiore quantità di UF ottenibile con la soluzione di glucosio al 3.86%: ciò permette anche una migliore stima del numero di pazienti con insufficiente ultrafiltrazione (UFF).

Il PET con soluzione di glucosio al 3.86% è stato anch'esso standardizzato (26).

Un paziente viene definito come avente una UFF quando dopo un 2.27%-PET di 4 ore si ottiene una UF <100 mL oppure se dopo un 3.86%-PET di 4 ore si ottiene una UF <400 mL, utilizzando sempre un volume della sacca del test di 2 litri (26). È quindi evidente come il 2.27%-PET sia più esposto agli errori di corretta valutazione dell'UF. Infatti, il coefficiente di variazione della UF è stato quantificato in circa il 50% con il 2.27%-PET (18) mentre è soltanto del 7.8% con il 3.86%-PET (19). Va considerata anche la possibilità del sovrariempimento delle sacche la cui entità, come abbiamo visto, può essere maggiore rispetto alla quantità di UF, da ottenere con un PET con soluzione al 2.27%, che ci fa definire un paziente affetto o meno da UFF. Tali errori sono possibili anche con il 3.86%-PET ma in percentuale sicuramente inferiore.

Inoltre con il 3.86%-PET è possibile studiare il sieving del Na, durante la prima parte del test, evidenziabile con il D/P del Na a 60 minuti (26). Secondo la teoria dei tre pori (41) il D/P del Na a 60 minuti è espres-

sione indiretta del trasporto di acqua libera da parte della membrana peritoneale. Il trasporto di acqua libera è, a sua volta, espressione della conduttanza osmotica al glucosio della membrana peritoneale stessa. Una buona conduttanza osmotica al glucosio (quindi un adeguato trasporto di acqua libera e un basso valore di D/P del Na a 60 minuti) indica che la membrana peritoneale funziona normalmente.

Per tali motivi è preferibile utilizzare il 3.86%-PET. Tuttavia vi è l'ipotetica possibilità che l'utilizzo di una soluzione di glucosio al 3.86%, per il PET, possa far perdere la confrontabilità dei dati con i precedenti ottenuti utilizzando il classico 2.27%-PET. In realtà tutti i lavori che hanno confrontato il 3.86%-PET con il 1.36%-PET (42, 43) e con il 2.27%-PET (44, 45) hanno evidenziato che non si hanno differenze nella classificazione, dei pazienti usando i vari tipi di soluzione per il PET, utilizzando il D/P_{creat}.

In conclusione, è preferibile l'esecuzione di un 3.86%-PET, rispetto al classico 2.27%-PET, per la maggiore accuratezza nella determinazione dell'UF peritoneale e per la possibilità di valutare, anche se indirettamente, il trasporto di acqua libera da parte della membrana peritoneale. Infine, grazie al minore coefficiente di variazione, il 3.86%-PET è un test più riproducibile per lo studio dell'UF peritoneale negli studi prospettici.

3. Posizione del paziente durante l'infusione ed il drenaggio

Nella standardizzazione del PET classico il paziente drena il liquido della sosta notturna in posizione ortostatica per permettere il maggiore drenaggio possibile; in posizione eretta il liquido peritoneale tende a raccogliersi nel fondo della cavità pelvica dove dovrebbe essere posizionato l'estremo del catetere peritoneale e quindi ottenere le migliori condizioni per il drenaggio.

Durante l'infusione della soluzione usata per il PET, il paziente deve essere in posizione supina e ruotare da un fianco all'altro dopo ogni 400 mL di infusione (ogni 2 minuti), per meglio mescolare il volume residuo con la soluzione infusa. Non esistono lavori scientifici sulla necessità di far ruotare il paziente sui fianchi per permettere una migliore miscelazione dell'eventuale volume residuo con la soluzione infusa. Tuttavia è consigliabile effettuare tale manovra, almeno prima del primo prelievo del dialisato.

Nella standardizzazione del PET classico, per effettuare i prelievi di dialisato, vengono drenati 200 mL di dialisato nella sacca di drenaggio, prelevati sterilmente 10 mL (per il laboratorio) e i rimanenti 190 mL reinfusi in cavità peritoneale. Dopo i prelievi di dialisato al paziente viene permesso di alzarsi e camminare liberamente; per fare ciò è necessario sconnettere e riconnettere più volte il paziente dal sistema di infusione-dre-

naggio peritoneale. Inoltre, tale modalità di prelievo del dialisato può esporre al rischio di peritoniti per la possibilità di contaminazione del liquido che poi viene reinfuso in cavità peritoneale.

Per evitare i problemi suddetti, è preferibile tagliare il set di scarico, alla giunzione con la sacca di scarico, e connetterlo con una grossa siringa che servirà per misurare accuratamente il volume del "flush before fill" e per effettuare i prelievi di dialisato (vedi dopo). In questo modo il paziente rimane connesso al sistema di infusione-drenaggio peritoneale e, quindi, rimane sdraiato o seduto per tutta la durata del test. Il dialisato della sosta notturna e quello del PET possono essere raccolti in due diversi contenitori e quantificati (con la pesatura o mediante cilindro graduato). Naturalmente ciò implica la presenza del paziente per tutto il tempo del PET nella sede scelta per la sua effettuazione (in genere un locale del Centro di Dialisi di riferimento, più raramente a domicilio), ma evita le possibili interferenze dell'aumento della pressione intraddominale, dovuta alla posizione ortostatica e alla deambulazione, sui meccanismi di trasporto peritoneale e sulla genesi dell'UF peritoneale (46).

In conclusione, è preferibile mantenere il paziente in posizione supina o seduta per tutta la durata del PET; è sconsigliabile effettuare multiple connessioni-sconnessioni e la manovra di reinfondere il dialisato, dopo averne prelevato un'aliquota dalla sacca di scarico, per il rischio di peritoniti; la sezione del set di scarico e la sua connessione con una grossa siringa sembra la modalità migliore per effettuare i prelievi del dialisato.

4. Durata dell'infusione e del drenaggio

La cavità peritoneale deve essere svuotata completamente prima dell'effettuazione del PET; il drenaggio dovrebbe avvenire in posizione eretta e deve durare almeno 20 minuti.

La soluzione usata per il PET deve essere infusa il più rapidamente possibile, in genere non oltre 10 minuti. Infatti, il tempo zero del test viene fatto coincidere con la fine dell'infusione della soluzione. Tuttavia, già durante l'infusione dei primi mL di soluzione iniziano gli scambi fra il sangue e la soluzione attraverso la membrana peritoneale. Un prolungamento del tempo di infusione porterebbe al prolungamento del tempo totale effettivo del PET con la possibilità che i D/P dei soluti siano maggiori ed il D/D₀ risulti minore rispetto ai valori reali (se aumenta il tempo di sosta del test si avrà una maggiore equilibrizzazione fra plasma e dialisato e, quindi, apparentemente una più elevata capacità di trasporto).

Per lo stesso motivo il tempo di drenaggio, alla fine del test, dovrebbe essere il più rapido possibile e, sempre per standardizzare il PET, non dovrebbe superare i 20 minuti.

5. Tempi e metodi di prelievo e conservazione dei campioni ematici e del dialisato

Nella standardizzazione del PET classico vengono effettuati i prelievi del dialisato al tempo 0 (subito dopo la fine dell'infusione della soluzione scelta per il PET), al tempo 120 minuti dall'inizio del PET e dopo il drenaggio completo della cavità peritoneale alla fine del test. In tutti i casi l'aliquota prelevata è di 10 mL e va tenuta in considerazione nel calcolo dell'UF peritoneale.

Abbiamo già visto che il PET classico prevede al tempo 0 e 120 minuti il drenaggio di circa 200 mL di dialisato, il prelievo del campione e la reinfusione della rimanente quantità in cavità peritoneale. Come già detto prima, tale manovra è potenzialmente rischiosa per le peritoniti ed andrebbe evitata.

Una modalità più sicura può essere quella di tagliare il set di scarico, alla confluenza con la sacca di scarico, e connetterlo ad una grossa siringa. Con tale modalità è possibile: a) effettuare un prelievo (10 mL) del liquido della soluzione scelta per il PET (dopo avere aspirato e scartato 20 mL per il lavaggio delle linee); b) quantificare esattamente il volume necessario (ad esempio, 30 mL) per lavare le linee prima del carico ("flush before fill"); c) effettuare i prelievi del dialisato (10 mL ciascuno) al tempo 0, 60 (se previsto) e 120 minuti, preceduti, ogni volta, dall'aspirazione di 30 mL di dialisato necessari ad evitare di prelevare il dialisato dallo spazio morto delle linee (ndr. misurazione personale).

La quantità di soluzione "fresca" usata per il lavaggio delle linee e per effettuare i dosaggi di laboratorio (30 mL) va sottratta al peso netto della soluzione usata per il PET nel calcolo dell'UF finale. La quantità di dialisato usata per evitare l'effetto spazio morto (30 mL per ogni prelievo) non va mescolata al liquido di drenaggio finale ma va scartata e conteggiata (aggiunta alla quantità di drenaggio) per il calcolo dell'UF finale; lo stesso vale per i campioni per il laboratorio (10 mL) per ogni prelievo, compreso il prelievo effettuato nello scarico finale. Tali quantità possono sembrare trascurabili mentre in realtà se si effettuano 3 prelievi sul dialisato (30+10+30+10+30+10) e 1 prelievo sullo scarico finale (10 mL) avremo ben 120 mL da aggiungere al volume drenato alla fine del test. Il campione del dialisato finale (tempo 240 minuti) deve essere prelevato dopo avere drenato completamente la cavità peritoneale.

In conclusione, è preferibile effettuare i prelievi della soluzione da infondere e del dialisato mediante una grossa siringa connessa al set di scarico.

Nel PET classico (1) per il calcolo del D/D0 viene utilizzata la concentrazione di glucosio nel dialisato prelevato al tempo 0 e non la concentrazione di glucosio nella soluzione "fresca" prima di essere infusa. Ciò al fine di evitare l'influenza dell'eventuale volume residuo

presente in cavità peritoneale anche dopo il drenaggio completo dello scambio precedente; tuttavia già durante i primi istanti dell'infusione cominciano a verificarsi gli scambi diffusivi fra sangue e dialisato attraverso la membrana peritoneale e, sicuramente, una parte del volume residuo quantificato con la metodologia classica (1) non è altro che il risultato di tale trasporto di soluti. Per tale motivo, sarebbe meglio utilizzare la concentrazione di glucosio misurata nella soluzione "fresca" da infondere a meno che non si sospetti un volume residuo elevato (ma in tal caso va rivalutata la posizione e funzione del catetere peritoneale).

Nel test classico venivano effettuati due prelievi ematici, il primo alla fine del drenaggio della sosta notturna, immediatamente prima di infondere la soluzione scelta per il PET, ed il secondo alla fine del PET subito dopo il drenaggio, e veniva utilizzata la loro media per il calcolo dei D/P (1). Successivamente si è semplificato il test effettuando un solo prelievo ematico a metà del PET (tempo 120 minuti) (4). Essendo la dialisi peritoneale un trattamento continuo, difficilmente durante lo svolgimento del PET si avranno delle variazioni significative delle concentrazioni plasmatiche dei soluti di interesse (creatinina, urea, sodio, ecc.), a parte il glucosio in alcuni pazienti e quando si usano soluzioni molto ipertoniche. Oltretutto, effettuando un solo prelievo si evitano i possibili errori, fra una determinazione e l'altra, dovuti al coefficiente di variazione della metodica di misura scelta.

Quindi è possibile effettuare il prelievo ematico in qualsiasi momento del PET anche se è preferibile standardizzarlo.

In conclusione, l'effettuazione di un solo prelievo ematico a metà del PET sembra essere la modalità più semplice e priva di grossolani errori.

Sia i campioni della soluzione da infondere, del dialisato ed ematici andrebbero analizzati subito, altrimenti è preferibile congelarli.

6. Metodi di laboratorio

È ben nota l'interferenza di elevate concentrazioni di glucosio nei confronti di alcuni metodi di dosaggio delle concentrazioni di creatinina (47); per tale motivo si rende necessario utilizzare un fattore di correzione da calcolare per ogni singolo laboratorio. Tale fattore di correzione è ricavabile dalla relazione esistente fra le concentrazioni di creatinina determinate con metodo non enzimatico, e concentrazioni crescenti di glucosio fino alle concentrazioni presenti nelle sacche delle soluzioni per dialisi peritoneale (1).

La concentrazione plasmatica della creatinina (e di altri soluti) andrebbe corretta per l'acqua plasmatica (48) prima di calcolare il D/P, ciò serve ad evitare di ottenere valori di D/P di alcuni soluti, come l'urea in

determinate situazioni, superiori all'unità che è un controsenso cinetico.

Qualora si voglia calcolare il D/P del Na a 60 minuti di un PET con soluzione di glucosio al 3.86% (49) va evitato l'utilizzo della potenziometria diretta, mentre può essere utilizzata la potenziometria indiretta (che è impiegata nella maggior parte dei laboratori) che da risultati paragonabili a quelli della fotometria a fiamma che rappresenta il metodo migliore per il dosaggio del sodio soprattutto nel liquido di infusione e nel dialisato.

TEST DI VERIFICA

2) Nell'effettuazione del PET:

- L'utilizzo di icodestrina, nella sosta precedente il PET, non ne influenza i risultati
- Si ottengono risultati corretti anche se eseguito dopo molte ore di addome vuoto
- Il volume infuso utilizzando le sacche per CAPD è sempre di 2 litri
- Il rispetto della durata consigliata di infusione e drenaggio è importante
- La manovra del "flush before fill" non ne influenza i risultati.

TEMPISTICA DEL PET

Una volta standardizzato, è necessario stabilire quando e ogni quanto eseguire il PET.

Sia studi retrospettivi (50) che prospettici (51) hanno messo in evidenza che le caratteristiche di trasporto peritoneale ai piccoli soluti si modificano in modo significativo durante il primo mese di trattamento dialitico peritoneale, stabilizzandosi in seguito. Per tale motivo alcune Linee Guida (52) suggeriscono di effettuare il primo PET, basale, dopo 4-8 settimane dall'inizio della DP.

In caso di peritonite, se la data prevista del PET coincidesse con questa, attendere almeno un mese prima di eseguire il test in quanto la flogosi peritoneale provoca un aumento del trasporto dei piccoli soluti ed una riduzione marcata dell'UF (53).

Più controversa è la questione della ripetizione del PET nel tempo nello stesso paziente. Infatti, alcune Linee Guida (52), vista la sostanziale stabilità del trasporto peritoneale nel tempo, nella maggior parte dei pazienti, raccomandano di non ripetere il PET a cadenze prestabilite ma di ripetere il test qualora insorgessero problemi di ritenzione idrosalina o di sottodialisi. Altre Linee Guida (26) raccomandano l'esecuzione del

PET almeno una volta l'anno e tutte le volte che vi sia un'indicazione clinica. Ovviamente la ripetizione del PET a cadenza almeno annuale, soprattutto il PET modificato utilizzando la soluzione di glucosio al 3.86%, permette di "anticipare", almeno in alcuni casi, l'insorgenza di problemi clinici.

In conclusione: 1) il primo PET va effettuato dopo 4-8 settimane dall'inizio della DP; 2) il PET va eseguito almeno dopo un mese da un episodio di peritonite; 3) il PET va effettuato almeno una volta l'anno e tutte le volte che vi siano delle indicazioni cliniche.

TEST DI VERIFICA

3) Il PET va effettuato:

- Entro 4 settimane dall'inizio della dialisi peritoneale
- Almeno una volta l'anno
- Dopo 2 settimane dalla risoluzione di una peritonite
- Soltanto quando vi sono problemi clinici
- Mai.

CLASSIFICAZIONE DEI PAZIENTI IN BASE AI DATI DEL PET

I dati ricavati dal PET vanno interpretati ed applicati clinicamente.

Il primo problema è la confrontabilità dei dati ottenuti con il PET per la classificazione dei pazienti. Per molti anni i dati del PET sono stati paragonati con quelli originali di Twardowski (1, 4). È da sottolineare il numero esiguo di test e di pazienti studiati (103 PET effettuati in 86 pazienti), il tempo di trattamento in DP estremamente variabile (0.1-84 mesi), l'estrazione geografica dei pazienti, ecc. Per tutti questi motivi non si dovrebbero utilizzare i dati originali di Twardowski per classificare i propri pazienti, mentre tali dati sono estremamente utili per effettuare dei confronti fra popolazioni diverse.

È preferibile quindi classificare i propri pazienti in base ai risultati del PET effettuati nel proprio Centro, cioè in pratica usare la media e la DS dei propri pazienti per effettuare la classificazione. Naturalmente ciò può essere un problema, quando i pazienti trattati con la DP sono pochi nel singolo Centro e in tal caso è preferibile, in attesa di un registro dei dati, almeno, nazionale, confrontare i dati con quelli esistenti in letteratura. Alcuni studi hanno cercato di stabilire dei valori di riferimento per i parametri ottenibili con il PET con soluzione di glucosio al 3.86% (54), mentre altri (5) attingono a registri

TABELLA I - D/P_{CREAT} E CLASSI DI TRASPORTATORI IN VARIE POPOLAZIONI DI PAZIENTI IN DIALISI PERITONEALE

	Twardowski (1, 4)	TARGET (USA) (55)	Messico (56)	UK (18)	ANZA-DATA (5)	NL (57)	Italy (19)
H	>0.81	>0.79	>0.80	>0.78	>0.81	>0.82	>0.80
H-A	0.65-0.81	0.67-0.79	0.68-0.80	0.65-0.78	0.69-0.81	0.72-0.82	0.71-0.80
Media	0.65	0.67	0.68	0.65	0.69	0.72	0.71
DS	0.15	0.12	0.12	0.13	0.12	0.10	0.09
L-A	0.50-0.61	0.55-0.66	0.56-0.67	0.52-0.64	0.57-0.68	0.62-0.71	0.62-0.70
L	<0.50	<0.55	<0.56	<0.52	<0.57	<0.62	<0.62
N. Paz.	86	1229	86	574	3702	81	95

Nazionali con una casistica elevata.

Nella Tabella I sono paragonati i risultati originali di Twardowski (4), quelli tratti da un'ampia popolazione Nord-Americana (55), da una popolazione del Centro-America (56), da una popolazione Europea (18) e dal Registro Australiano-Nuovo Zelandese (5), tutti ottenuti con un PET con soluzione di glucosio al 2.27% ed i risultati di una popolazione Olandese (57) e di una popolazione Italiana (19) ambedue ottenuti con il PET con soluzione di glucosio al 3.86%.

Come si può vedere, nonostante le popolazioni diverse, i valori di D/P_{Creat} che dovrebbero attirare la nostra attenzione sono quelli prossimi a 0.80 o superiori e quelli prossimi a 0.60 o inferiori. Naturalmente è sempre meglio considerare i valori della permeabilità peritoneale (espressi dal D/P_{Creat}) come un'entità continua e non come appartenenti a categorie nettamente separate, come si fa classificando i pazienti in classi di trasportatori, ma i suddetti limiti ben rappresentano le categorie di pazienti a rischio; infatti i pazienti con valori di D/P_{Creat} prossimi o superiori a 0.80 sono esposti a tutti i rischi degli alti trasportatori (scarsa UF, tendenza alla ritenzione idrosalina) mentre i pazienti con tali valori prossimi o inferiori a 0.60 possono incorrere nel rischio di sottodialisi in caso di prescrizione dialitica inappropriata.

Tale Tabella può rappresentare un utile strumento di confronto e per classificare i propri pazienti nel caso di una numerosità limitata.

UTILITÀ PRESCRITTIVA/DIAGNOSTICA DEL PET MODIFICATO CON SOLUZIONE DI GLUCOSIO AL 3.86%

È già stata illustrata l'utilità dei dati ottenuti con il PET sulla prescrizione della migliore modalità dialitica (10). In estrema sintesi, nei pazienti alti trasportatori bisogna evitare assolutamente le soste lunghe con soluzioni contenenti glucosio, soprattutto a bassa osmolarità (soluzioni all'1.36%) e, quindi, la prescrizione otti-

male è rappresentata dall'APD con sosta lunga diurna effettuata con l'icodestrina; al contrario, nei pazienti bassi trasportatori bisogna evitare le soste troppo brevi per il rischio di sottodialisi e, quindi, la CAPD rappresenta la modalità più idonea. Per questi pazienti, in caso di depurazione insufficiente in CAPD, si può provare l'aumento dei volumi o lo *shift* verso l'emodialisi.

L'impiego del PET, modificato, con soluzione di glucosio al 3.86% si impone per la diagnosi di perdita di capacità di UF da parte della membrana peritoneale. Le Linee Guida della Società Internazionale di Dialisi Peritoneale (26) hanno accuratamente descritto cosa fare in caso di paziente con sovraccarico idrosalino e come fare diagnosi di UFF. In sintesi, una volta esclusi i problemi meccanici connessi con il catetere, facilmente evidenziabili con una radiografia in bianco dell'addome, è necessario effettuare un PET con soluzione di glucosio al 3.86%. Una UF peritoneale alla fine del test inferiore a 400 mL è compatibile con la diagnosi di UFF. In base alle caratteristiche di trasporto peritoneale per i piccoli soluti vengono fornite delle strategie dialitiche per trattare i pazienti con UFF. Ad esempio, se un paziente ha una UFF ed è un alto trasportatore, viene consigliato di utilizzare l'APD e l'icodestrina per la sosta lunga (26).

Tuttavia il PET modificato con soluzione di glucosio al 3.86% non permette di conoscere esattamente il meccanismo con cui si genera l'UFF; infatti, con tale test non è possibile discernere se il paziente ha avuto una UF peritoneale nella prima parte dello scambio con soluzione ipertonica e poi tale UF viene riassorbita per rapido dissipamento del gradiente osmotico (in tal caso l'indicazione alla APD è efficace) o se invece il paziente produce una scarsa o nulla UF. In quest'ultimo caso siamo in presenza di una ridotta o assente conduttanza osmotica al glucosio da parte della membrana peritoneale (e la prescrizione dell'APD non avrebbe alcuna efficacia mentre si può effettuare un tentativo con l'icodestrina in CAPD o passare il paziente in trattamento emodialitico). Anche l'analisi del D/PNa (o,

meglio, la riduzione della concentrazione di sodio nel dialisato) a 60 minuti indica soltanto, in modo semi-quantitativo, la funzionalità dei canali dell'aquaporina-1 ma non permette di quantificare il trasporto di acqua libera attraverso tali pori né la conduttanza osmotica al glucosio.

Tale problema può essere risolto, come vedremo dopo, con l'effettuazione di un Doppio Mini-PET (58) che permette, in modo semplice, di quantificare sia il trasporto di acqua libera che la conduttanza osmotica al glucosio della membrana peritoneale.

In conclusione, il PET modificato con soluzione di glucosio al 3.86% permette di classificare i pazienti, in base alla capacità della loro membrana peritoneale di trasportare i piccoli soluti. Inoltre, tale test, permette di fare diagnosi di UFF e fornisce dell'indicazioni semi-quantitative sul trasporto di acqua libera.

Tuttavia nel caso di pazienti con UFF è indicata l'esecuzione di un Doppio Mini-PET per una diagnosi più accurata della genesi di essa e per la prescrizione della strategia peritoneale più adeguata.

TEST DI VERIFICA

4) Il PET effettuato con soluzione di glucosio al 3.86%:

- Non permette di confrontare i risultati ottenuti con il 2.27%-PET
- Permette di quantificare esattamente il trasporto di acqua libera
- Permette di diagnosticare la riduzione o perdita della capacità di ultrafiltrazione peritoneale
- L'ultrafiltrazione ottenuta è sempre maggiore di 400 mL
- Non evidenzia il sieving del sodio.

PROSPETTIVE FUTURE

Il PET ha fornito un enorme contributo alla conoscenza della fisiopatologia della membrana peritoneale con il vantaggio di essere molto semplice nella sua esecuzione e nella sua interpretazione.

Il PET tuttavia è un test i cui risultati sono l'insieme di una serie di meccanismi fisiopatologici che non possono essere colti solo con l'analisi del D/P di alcuni soluti o con il D/D_0 del glucosio. Anche le modifiche apportate al test classico come l'utilizzo di una soluzione di glucosio al 3.86% permettono di commettere meno errori nella valutazione dell'UF peritoneale ma non spiegano come essa realmente avvenga.

L'analisi del D/P_{Na} è stato, il primo, semplice, tentati-

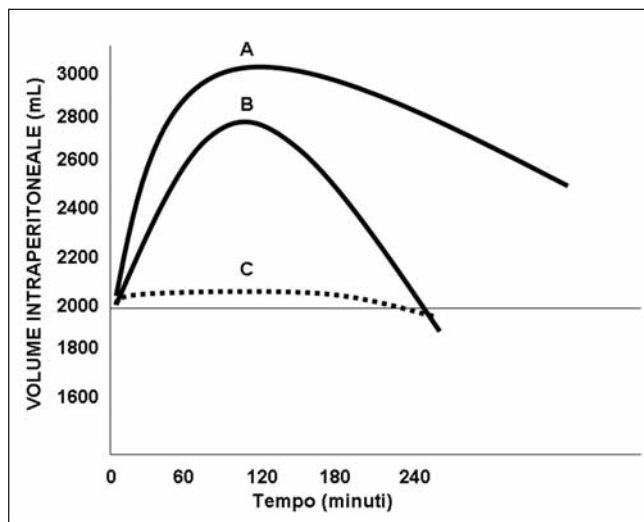


Fig. 2 - Volume intraperitoneale durante un PET con soluzione di glucosio al 3.86% in un paziente normale (A), in un paziente con formazione di ultrafiltrato durante la prima parte del test e riassorbimento di una parte di essa durante la restante parte del test (B) e in un paziente in cui non si ha formazione di ultrafiltrato durante tutto il test (C).

vo di misurare (anche se in modo semi-quantitativo) l'UF generata attraverso i vari pori della barriera peritoneale.

La necessità di misurare l'UF, nelle sue varie componenti, e di comprenderne la genesi ha portato all'elaborazione di altri test facilmente eseguibili nella comune pratica clinica e facilmente interpretabili.

L'ideazione del Mini-PET (59) ha permesso di quantificare il trasporto di acqua libera, attraverso i piccolissimi pori transcellulari o canali dell'aquaporina-1, e di separarlo dalle altre componenti dell'UF peritoneale.

Il Doppio Mini-PET (58), evoluzione del precedente, permette inoltre di misurare la cosiddetta conduttanza osmotica al glucosio della membrana peritoneale cioè la capacità di essa di generare UF quando esposta allo stimolo osmotico dato dal glucosio, più o meno, ipertonico.

Il Doppio Mini-PET consiste nell'esecuzione di due PET consecutivi, della durata ciascuno di 1 ora, il primo effettuato con soluzione di glucosio al 1.36% ed il secondo con soluzione di glucosio al 3.86%. Basato su presupposti complessi, il Doppio Mini-PET viene effettuato con metodi estremamente semplici ed anche i calcoli matematici sono facili e non necessitano di elaborazioni al computer ma soltanto l'ausilio di una semplice calcolatrice tascabile.

Nei casi di UFF il Doppio Mini-PET può fornire ulteriori indicazioni alla prescrizione della modalità dialitica peritoneale più idonea o se è necessario passare all'emodialisi.

Infatti, come detto prima il PET modificato con solu-

TABELLA II - STANDARDIZZAZIONE DELLE MODALITÀ DI ESECUZIONE DEL TEST DI EQUILIBRAZIONE PERITONEALE (PET) MODIFICATO CON SOLUZIONE DI GLUCOSIO AL 3.86%

1. È necessario che il paziente arrivi al test con la cavità addominale piena (nei pazienti in CAPD effettuare il solito scambio notturno di 8-10 ore; nei pazienti in APD, se non fosse possibile effettuare uno scambio notturno di 8-10 ore, far terminare il programma notturno con un riempimento addominale e far durare tale sosta almeno 1 ora; nei pazienti con altri schemi dialitici peritoneali, effettuare lo scambio notturno come per i pazienti in CAPD).
2. Non utilizzare l'icodestrina per lo scambio notturno precedente il PET ma una soluzione contenente glucosio al 1.36% (meglio) o al 2.27% anche nei pazienti che utilizzano cronicamente l'icodestrina per lo scambio notturno (pazienti in CAPD). I pazienti che utilizzano l'icodestrina per la sosta lunga diurna (pazienti in APD) possono continuare ad usarla anche il giorno precedente.
3. Utilizzare per il test una soluzione di glucosio al 3.86%.
 - i. Pesare la sacca e le linee prima di iniziare il test e ripetere la pesatura della sacca vuota e delle linee alla fine del test per calcolare il volume infuso.
 - ii. Utilizzare per il test un volume di 2000 mL (o un valore molto prossimo ad esso).
4. Connettere la sacca al set di raccordo con il catetere peritoneale del paziente.
 - i. Tagliare il set di scarico in prossimità della sacca di scarico e connetterlo ad una grossa siringa.
 - ii. Aspirare 30 mL dalla sacca con soluzione "fresca" (10 mL da inviare al laboratorio per le determinazioni sulla soluzione "fresca" = Prelievo Soluzione "fresca").
 - iii. Sconnettere la siringa dalla linea di scarico.
5. Con il paziente in posizione eretta (o seduta) effettuare il drenaggio del dialisato della sosta precedente il PET raccogliendolo in un recipiente.
 - i. Il drenaggio del dialisato precedente, il PET deve essere il più completo possibile e deve durare almeno 20 minuti.
6. Effettuare il "flush before fill" sempre con l'ausilio della siringa aspirando una quantità nota di soluzione "fresca" (30 mL).
7. Con il paziente in posizione supina infondere in cavità peritoneale la soluzione con glucosio al 3.86% in 10 minuti.
 - i. Ad ogni infusione di 400 mL della soluzione, far ruotare il paziente, da un fianco all'altro.
8. La fine dell'infusione viene considerata il tempo 0 del PET.
 - i. Subito dopo la fine dell'infusione, connettere nuovamente la siringa sul set di scarico e prelevare 30 mL di dialisato, da scartare, e subito dopo 10 mL da inviare al laboratorio (= Prelievo Dialisato tempo 0).
9. Dopo 60 minuti dall'inizio del test effettuare il prelievo ematico da inviare in laboratorio (= Prelievo Ematico) e, dopo avere aspirato con la siringa e scartato 30 mL di dialisato, 10 mL di dialisato per il laboratorio (= Prelievo Dialisato tempo 60').
 - i. Effettuare con le stesse modalità, il prelievo del dialisato dopo 120 minuti dall'inizio del test (= Prelievo Dialisato tempo 120'), se si desidera disegnare le classiche curve di equilibrizzazione.
10. Dopo 240 minuti dall'inizio del test e con il paziente in posizione eretta, dopo avere sconnesso la siringa dal set di scarico, effettuare il drenaggio del dialisato in un recipiente.
 - i. Il tempo di drenaggio dovrebbe essere di 20 minuti.
 - ii. Quantificare il volume del dialisato drenato con un cilindro graduato o con la pesatura (al netto della tara) del recipiente di raccolta.
 - iii. Prelevare 10 mL del dialisato (= Prelievo Dialisato 240') da inviare in laboratorio.
11. Sconnettere il paziente dalle linee ed effettuare se necessario l'infusione di una nuova soluzione per DP in base allo schema dialitico del paziente.

N.B. Per il calcolo dell'UF del PET: al peso della soluzione "fresca" va sottratta la quantità utilizzata per il lavaggio delle linee e per prelievo del campione da analizzare (30 mL) ed il volume (30 mL) usato per il "flush before fill"; al peso o al volume del dialisato drenato va sommato, per ogni prelievo, il volume prelevato per eliminare l'effetto "spazio morto" (30 mL per ogni prelievo) e la quantità (10 mL per ogni prelievo) utilizzata per l'analisi di laboratorio.

È consigliabile pesare il paziente, misurare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca prima e dopo il PET.

zione di glucosio al 3.86% non permette di conoscere se l'UFF sia dovuta all'incapacità della membrana peritoneale di generare UF per ridotta o assente conduttanza osmotica al glucosio o se tale ridotta UF sia dovuta al rapido riassorbimento di una quantità di liquido ultrafiltrato nella prima parte dello scambio peritoneale per rapido dissipamento del gradiente osmotico dovuto al riassorbimento del glucosio.

Come si può facilmente vedere dalla Figura 2, rispetto alla curva normale (A) di aumento del volume intraperitoneale durante uno scambio con soluzione di glucosio al 3.86%, sia il comportamento della curva B che C avrà come conseguenza una UFF, alla fine di un test di 4 ore. Tuttavia nel caso della curva B si ha la formazione di una discreta quantità di UF durante la prima parte dello scambio peritoneale ed

TABELLA III - MODALITÀ DI ESECUZIONE DEL DOPPIO MINI-PET

Le modalità di esecuzione del Doppio Mini-PET sono identiche all'esecuzione del PET modificato con soluzione di glucosio al 3.86% (58).

Le uniche differenze sono le seguenti:

1. Per il primo test viene utilizzata una soluzione di glucosio al 1.36%.
2. Per il secondo test viene utilizzata una soluzione di glucosio al 3.86%.
3. Ogni test ha una durata di 1 ora.
4. Il prelievo ematico viene effettuato alla fine del drenaggio del primo test e prima dell'inizio del secondo test.
5. I prelievi sulla soluzione di dialisi vengono effettuati sulla soluzione "fresca" e sul dialisato ai tempi 0 e 60' (fine del test).
6. Vanno quantificati accuratamente i tempi di infusione e di drenaggio.

in seguito tale UF viene annullata per il riassorbimento di liquido da parte del peritoneo: in tal caso la prescrizione dell'APD è corretta e può essere rinforzata dalla prescrizione dell'icodestrina per la sosta lunga. Nel caso della curva C la membrana peritoneale ha una ridotta o assente conduttanza osmotica al glucosio ed il glucosio non è capace di generare UF adeguata in nessuna parte dello scambio: in questo caso la prescrizione dell'APD è destinata all'insuccesso così come l'aumento dell'osmolarità della soluzione di glucosio; si potrà fare soltanto un tentativo impiegando l'icodestrina (sia nel paziente in APD che in CAPD), con l'avvertenza di passare il paziente in emodialisi se l'icodestrina si rivelasse insufficiente ad ottenere una UF adeguata (naturalmente tutto questo è valido se il paziente non ha più funzione renale residua). L'UF ottenuta con il Doppio Mini-PET, con la soluzione di glucosio al 3.86%, dopo 1 ora misura la quantità di UF peritoneale "precoce" ed individua i pazienti che possono beneficiare di soste peritoneali brevi. La misura della conduttanza osmotica al glucosio misura anche la potenzialità della membrana peritoneale di produrre UF quando sottoposta a stimoli osmotici diversi dovuti a concentrazioni di glucosio differenti; in pratica indica la quantità di UF ottenibile se si aumenta la concentrazione di glucosio nella soluzione per DP.

Inoltre il Doppio Mini-PET permette di quantificare il trasporto di acqua libera e la funzionalità dei canali dell'aquaporina-1. Con l'esecuzione sistematica di tale test sarebbe quindi possibile valutare il comportamento dei piccolissimi pori ed il loro ruolo nella perdita di capacità di UF peritoneale. Inoltre si potrebbe appurare se esistono o meno deficit isolati dei pori (piccoli e piccolissimi) preposti alla formazione dell'UF peritoneale.

TABELLA IV - ESAMI DA EFFETTUARE SUL SANGUE, SULLA SOLUZIONE "FRESCA" E SUL DIALISATO PRELEVATI DURANTE IL PET

1. Prelievo Ematico: Glicemia, Urea, Creatininemia, Sodiemia, Proteine totali.
2. Prelievo Soluzione "fresca": Glucosio, Sodio.
3. Prelievo Dialisato tempo 0, 60', 120', 240': Creatinina. Glucosio, Sodio.

N.B. Per il dosaggio della concentrazione di creatinina nel dialisato utilizzare un metodo enzimatico o effettuare le opportune correzioni se si utilizza il metodo di Jaffe (47); per il dosaggio del sodio nel sangue, nella soluzione "fresca" e nel dialisato usare la fotometria a fiamma o la potenziometria indiretta (non la potenziometria diretta) (49).

L'analisi di pochi pazienti con UFF (58) con il Doppio Mini-PET ha evidenziato che la riduzione della conduttanza osmotica di questi pazienti risulta essere a carico sia dei piccoli pori che dei piccolissimi pori o canali dell'aquaporina-1, cioè che il danno è a carico di ambedue i sistemi di pori necessari alla produzione di UF peritoneale

Il Doppio Mini-PET potrebbe essere uno strumento predittivo, precoce, di danneggiamento della membrana peritoneale molto tempo prima che si sviluppi una UFF o altri problemi di trasporto peritoneale ed uno strumento idoneo per la valutazione di nuove soluzioni sulle caratteristiche di trasporto della membrana peritoneale.

Infine, i tempi di sosta del Doppio Mini-PET sono molto simili a quelli utilizzati in APD; tale test consente quindi di valutare come avviene il trasporto dei piccoli soluti ed il trasporto dei liquidi a livello peritoneale, sia impiegando la soluzione con la minore osmolarità (glucosio al 1.36%) e con la maggiore osmolarità (glucosio al 3.86%), nei tempi di sosta peritoneale tipici dell'APD.

Tuttavia il Doppio Mini-PET necessita ancora di una validazione su una casistica più ampia di pazienti in DP prima di potere affermare con sicurezza la sua utilità clinica.

Nella Tabella II viene riportato uno schema per l'esecuzione del PET modificato con soluzione di glucosio al 3.86% nel modo più rigoroso possibile. Nella Tabella III vengono riportate le modalità di esecuzione del Doppio Mini-PET. Nella Tabella IV vengono riportati gli esami da effettuare sui campioni prelevati durante i test. Nella Tabella V, le formule matematiche da utilizzare per il calcolo dei vari parametri durante i test.

Nella Figura 3 è rappresentato un albero decisionale per la valutazione della funzionalità peritoneale e per la prescrizione dialitica più idonea utilizzando i

TABELLA V - FORMULE MATEMATICHE DA UTILIZZARE PER CALCOLARE I VARI PARAMETRI DURANTE I PET

1. Volume Residuo (VR):

$$VR (L) = [V_{inf} \cdot (S_2 - S_3)] / (S_1 - S_3)$$

Dove:

 V_{inf} = Volume infuso (L) S_1 = Concentrazione del soluto (mg/L o mmol/L) nel dialisato della sosta notturna S_2 = Concentrazione del soluto (mg/L o mmol/L) nella soluzione "fresca" S_3 = Concentrazione del soluto (mg/L o mmol/L) nel dialisato al tempo 0

Il VR può essere calcolato con diversi soluti (urea, creatinina, glucosio, potassio e proteine).

È possibile utilizzare il valore medio quando VR viene calcolato con i vari soluti

- 2.
- $D/P_{Creatinina}$
- : utilizzare la concentrazione di creatinina nel dialisato (mg/dL) alla fine del test (se necessario utilizzare il fattore di correzione); utilizzare la concentrazione di creatinina nell'acqua plasmatica (Creatininemia
- _{PW}
-) (mg/dL) (48):

$$Creatininemia_{PW} (mg/dL) = u \cdot Creatininemia_p (mg/dL)$$

Dove:

$$u = [1 / (1 - V_{lip} - 0.00718 \cdot ProteineTot_p)]$$

 V_{lip} = volume frazionale dei lipidi plasmatici = 0.016ProteineTot_p = Concentrazione proteine plasmatiche Totali (g/dL)

- 3.
- D/D_0
- : Utilizzare la concentrazione di glucosio (mg/dL) nel dialisato alla fine del test e la concentrazione di glucosio (mg/dL) nella soluzione "fresca"

4. Sieving del Na: è preferibile utilizzare l'entità della riduzione (
- ΔD_{Na}
-) della concentrazione di Na nel dialisato, dopo 60 minuti del PET, al posto del
- D/P_{Na}
- a 60 minuti (19); il
- ΔD_{Na}
- è la differenza fra la concentrazione di Na nella soluzione "fresca" (mmol/L) e la concentrazione di Na nel dialisato (mmol/L) a 60 minuti

5. Trasporto di acqua libera (FWT): viene quantificata utilizzando il test con la soluzione al 3.86% del Doppio Mini-PET; FWT è uguale alla UF totale (UFT) (mL), di tale test, meno l'UF (mL) attraverso i piccoli pori (UFSP) (58-59):

$$FWT (mL) = UFT (mL) - UFSP (mL)$$

UFSP (mL) è quantificabile con la clearance del Na durante il test con soluzione al 3.86% del Doppio Mini-PET:

$$UFSP (mL) = [NaR (mmol) \cdot 1000] / Na_p (mmol/L)$$

Dove NaR (mmol) è la rimozione di Na, calcolata come:

$$NaR (mmol) = [Volume dialisato drenato (L) \cdot Concentrazione di Na (mmol/L) nel dialisato drenato] - [Volume soluzione "fresca" infusa (L) \cdot Concentrazione di Na (mmol/L) nella soluzione "fresca" infusa]$$

 Na_p = sodio plasmatico

5. Conduttanza osmotica al glucosio (OCG): viene quantificata utilizzando i dati dell'intero Doppio Mini-PET (58):

$$OCG = (mL/min/mmHg) = \left[\frac{V_{3.86} - V_{1.36}}{19.3 \cdot (G_{3.86} - G_{1.36}) \cdot t} \right] \cdot 1.7$$

Dove: $V_{3.86}$ and $V_{1.36}$ sono i volumi (mL) del dialisato drenato alla fine del test, rispettivamente con la soluzione di glucosio al 3.86% ed al 1.36% durante il Doppio Mini-PET; 19.3 (mmHg/mmol/L) è il prodotto della temperatura assoluta per la costante dei gas a 37 °C; $G_{3.86}$ and $G_{1.36}$ sono le concentrazioni molarie di glucosio (mmol/L) nelle soluzioni "fresche", usate per il Doppio Mini-PET e calcolate nel seguente modo:

$$\text{Glucosio (mmol/L)} = \text{glucosio (mg/dL)} / 18;$$

t è la media del tempo di sosta peritoneale durante i due test del Doppio Mini-PET che dovrebbero essere uguali e pari al tempo di sosta di 60 minuti più il 50% del tempo impiegato per l'infusione e per il drenaggio (in pratica se vengono rispettati i tempi, t sarà uguale a 60+5+10 = 75 minuti); 1.7 è un fattore di correzione (58).

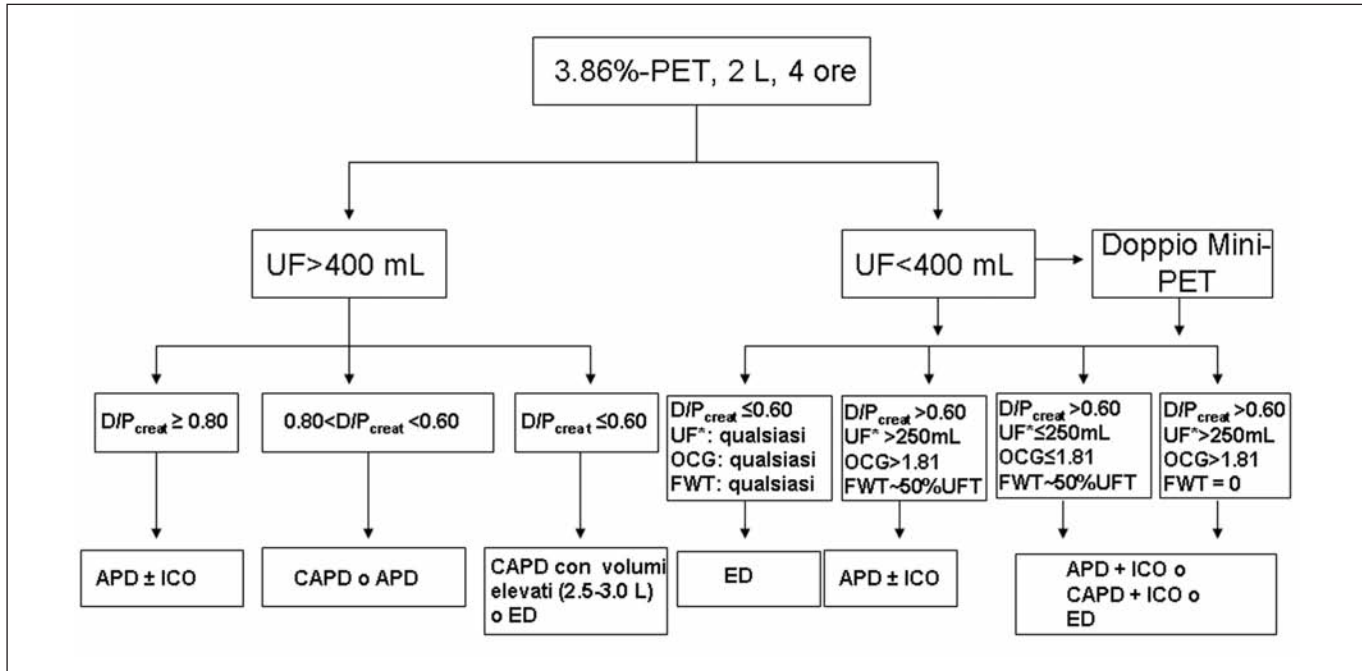


Fig. 3 - Algoritmo interpretativo dei risultati ottenuti con il 3.86%-PET integrato con il Doppio Mini-PET.

CAPD = dialisi peritoneale manuale; APD = dialisi peritoneale automatizzata; ICO = icodestrina; ED = emodialisi; UF* = ultrafiltrazione ottenuta con il 3.86%-Mini-PET, in 1 ora, durante il Doppio Mini-PET; OCG = conduttanza osmotica al glucosio (in $\mu\text{L}/\text{mmHg}/\text{min}$); FWT = trasporto di acqua libera. In caso di mancata esecuzione del Doppio Mini-PET, valori di D/P_{Na} e, meglio (19), valori di ΔD_{Na} , a 60 minuti del 3.86%-PET, rispettivamente ≥ 0.92 e ≤ 4.7 mmol/L sono indicativi di un deficit di FWT; D/P_{Na} è il rapporto fra le concentrazioni di sodio nel dialisato e nel plasma; ΔD_{Na} è la differenza fra la concentrazione di Na nella soluzione "fresca" (mmol/L) e la concentrazione di Na nel dialisato (mmol/L).

dati ottenuti con il 3.86%-PET e con il Doppio Mini-PET.

È auspicabile che, in un prossimo futuro, il PET classico modificato, con soluzione di glucosio al 3.86%, integrato con il Doppio Mini-PET, venga effettuato grazie all'ausilio di un'apparecchiatura, simile alle attuali apparecchiature per l'APD (PET-machine).

Il PET automatizzato potrebbe diventare in breve un test esaustivo sulle capacità della membrana peritoneale, effettuato con il minor dispendio possibile di risorse umane e, soprattutto, effettuato in modo sicuramente standardizzato.

Il passo successivo dovrebbe essere la raccolta centralizzata nazionale (possibilmente online dalla PET-machine) dei dati del PET automatizzato in modo da creare un registro, delle caratteristiche di trasporto peritoneale, dei pazienti in DP. Ciò potrebbe portare alla costruzione di grafici di riferimento con cui qualsiasi medico, di qualsiasi Centro di dialisi, possa confrontarsi, interattivamente, per l'analisi del singolo paziente, per arrivare alla prescrizione della modalità dialitica peritoneale più idonea.

TEST DI VERIFICA

5) Il Doppio Mini-PET:

- Permette la quantificazione contemporanea dell'ultrafiltrazione precoce, della conduttanza osmotica al glucosio ma non del trasporto di acqua libera
- Non offre sostanziali vantaggi rispetto al PET di 4 ore con soluzione di glucosio al 3.86%
- Permette la quantificazione contemporanea dell'ultrafiltrazione precoce, della conduttanza osmotica al glucosio ed il trasporto di acqua libera
- Permette la diagnosi di deficit di ultrafiltrazione
- Non è applicabile nella comune pratica clinica.

P.S. Esistono altri test diversi dal PET per valutare le caratteristiche di trasporto della membrana peritoneale, come il PDC test (60) e l'APEX test (61), che sembrano offrire alcuni vantaggi rispetto al PET; tuttavia si tratta di test più complessi che presuppongono l'utilizzo di modelli matematici computerizzati (PDC test), e/o hanno una scarsa diffusione nella comunità

dialitica (PDC test ed APEX); per tali motivi tali test non sono stati qui analizzati.

RIASSUNTO

Il test più utilizzato per la valutazione della funzione peritoneale è il test di equilibratura peritoneale (PET), sviluppato e descritto da Twardowski nel 1987. Il PET viene effettuato usando una soluzione di glucosio al 2.27% e dura 4 ore. Esso misura il trasporto dei soluti e l'ultrafiltrazione peritoneale. Il PET dà la possibilità di categorizzare i pazienti (alti, medio-alti, medio-bassi e bassi trasportatori). Tuttavia un PET con una soluzione di

glucosio al 3.86% fornisce migliori informazioni sull'ultrafiltrazione ed il fenomeno del sieving del sodio permette una valutazione del trasporto di acqua libera. Due nuovi test (Mini-PET e Doppio Mini-PET) recentemente sviluppati costituiscono strumenti promettenti per valutare il trasporto di acqua libera e la conduttanza osmotica al glucosio. Le sopradette nuove conoscenze sulla funzione peritoneale richiedono, probabilmente, un aggiornamento nella standardizzazione del PET. È possibile che il "nuovo PET" venga effettuato da una macchina (PET-machine) al fine di evitare gli errori durante l'effettuazione del PET manuale e permettere una standardizzazione universale del test.

BIBLIOGRAFIA

1. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 138-47.
2. Ho-dac-Pannekeet M, Atasever B, Struijk D, Krediet R. Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 144-50.
3. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Lindholm B. A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1320-32.
4. Twardowski ZJ. The fast peritoneal equilibration test. *Semin Dial* 1990; 3: 141-2.
5. Rumpsfeld M, McDonald SP, Johnson DW. Higher peritoneal transport status is associated with higher mortality and technique failure in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 271-8.
6. Davies SJ. Mitigating peritoneal membrane characteristics in modern peritoneal dialysis therapy. *Kidney Int Suppl* 2006; 70: S76-83.
7. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: The effect of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 498-506.
8. Fubholler A, Nieden SZ, Grabensee B, Plum J. Peritoneal fluid and solute transport: Influence of treatment time, peritoneal dialysis modality and peritonitis incidence. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1055-60.
9. Geary DF, Harvey EA, McMillan JH, et al. The peritoneal equilibration test in children. *Kidney Int* 1992; 42: 102-5.
10. Twardowski ZJ. PET - A simplex approach for determining prescriptions for adequate dialysis therapy. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 186-91.
11. Davies SJ, Philips L, Russel GI. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 962-8.
12. Mistry CD, Mallick NP, Gokal R. Ultrafiltration with an isotonic solution during long peritoneal dialysis exchanges. *Lancet* 1987; 2: 178-82.
13. Brimble KS, Walker M, Margetts PJ, et al. Meta-Analysis: Peritoneal membrane transport, mortality, and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2591-8.
14. Blake PG, Abraham C, Sombolos K, et al. Changes in peritoneal membrane transport rates in patients on long term CAPD. *Adv Perit Dial* 1989; 5: 3-7.
15. Heimbürger O, Wang T, Lindholm B. Alterations in water and solute transport with time on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl. 2): S83-90.
16. Wong YH, Szeto CC, Lai KB, et al. Longitudinal study of peritoneal membrane function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: relationship with peritonitis and fibrosing factors. *Perit Dial Int* 2000; 20: 679-85.
17. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Gavin IR. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1046-51.
18. Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 2437-45.
19. La Milia V, Pozzoni P, Virga G, et al. Peritoneal transport assessment by peritoneal equilibration test with 3.86% glucose: A long-term prospective evaluation. *Kidney Int* 2006; 69: 927-33.
20. Trivedi H, Khanna R, Lo WK, Prowant BF, Nolph KD. Reproducibility of the Peritoneal Equilibration Test in CAPD patients. *ASAIO J* 1994; 40: M892-5.
21. Enia G, Curatola G, Panuccio V, et al. The reproducibility of the fast peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 1995; 15: 382-4.
22. Twardowski ZJ. Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients. *Blood Purif* 1989; 7: 95-108.
23. Twardowski ZJ. Peritoneal dialysis glossary III. *Perit Dial Int* 1990; 10: 173-5.
24. Lilaj T, Vychytil A, Schneider B, et al. Influence of the preceding exchange on peritoneal equilibration test results: A prospective study. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 247-53.
25. Twardowski ZJ, Prowant BF, Moore HL, et al. Short peritoneal equilibration test: Impact of preceding dwell time. *Adv Perit Dial* 2003; 19: 53-8.
26. Mujais S, Nolph KD, Gokal R, et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis. Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl. 4): S5-21.

27. Mistry CD, Gokal R, Peers E. A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter investigation of icodextrin in ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1994; 46: 496-503.
28. Lilaj T, Dittrich E, Puttinger H, et al. A preceding exchange with polyglucose versus glucose solution modifies peritoneal equilibration test results. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 118-26.
29. Moriishi M, Kawanishi H, Watanabe H, et al. Correlation between peritoneal permeability and ultrafiltration volume with icodextrin-based peritoneal dialysis solution. *Adv Perit Dial* 2004; 20: 166-9.
30. Moriishi M, Kawanishi H, Tsuchiya S. Impact on peritoneal membrane of use of icodextrin-based dialysis solution in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2006; 22: 24-8.
31. Dharmasena AD, Murphy S, Coupe D, et al. The influence of dialysate volume on the peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 1993; 13: 164-5.
32. Mahon A, Fan S. Accuracy of ultrafiltration volume measurement for patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2005; 25: 92-3.
33. La Milia V, Pozzoni P, Crepaldi M, Locatelli F. Overfill of peritoneal dialysis bags as a cause of underestimation of ultrafiltration failure. *Perit Dial Int* 2006; 26: 503-6.
34. Davies SJ. Overfill or ultrafiltration? We need to be clear. *Perit Dial Int* 2006; 26: 449-51.
35. McCafferty K, Fan SLS. Are we underestimating the problem of ultrafiltration in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2006; 26: 349-52.
36. Bernardini J, Florio T, Bender F, et al. Methods to determine drain volume for peritoneal dialysis clearances. *Perit Dial Int* 2004; 24: 182-5.
37. 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: 1307-20.
38. Ates K, Nergizoglu G, Keven K, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 767-76.
39. 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: 2948-57.
40. Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, et al. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68: 1199-205.
41. Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl. 2): S35-8.
42. Virga G, Amici G, da Rin G, et al. Comparison of fast peritoneal equilibration tests with 1.36 and 3.86% dialysis solutions. *Blood Purif* 1994; 12: 113-20.
43. Smit W, Langedijk MJ, Schouten N, et al. A comparison between 1.36 and 3.86% glucose dialysis solution for the assessment of peritoneal membrane function. *Perit Dial Int* 2000; 22: 365-70.
44. Pride ET, Gustafson J, Graham A, et al. Comparison of a 2.5 and a 4.25% dextrose peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 2002; 22: 365-70.
45. Cara M, Virga G, Mastro Simone S, et al. Comparison of peritoneal equilibration test with 2.27% and 3.86% glucose dialysis solution. *J Nephrol* 2005; 18: 67-71.
46. Diaz-Buxo JA. Low peritoneal clearances. Differential diagnosis and management. *Adv Perit Dial* 1989; 5: 31-5.
47. Larpent L, Verger C. The need for using an enzymatic colorimetric assay in creatinine determination of peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 1990; 10: 89-92.
48. Waniewski J, Heimbürger O, Werynski A, Lindholm B. Aqueous solute concentrations and evaluation of mass transport coefficients in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 50-6.
49. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, et al. Sodium removal and sodium concentration during peritoneal dialysis: effects of three methods of sodium measurement. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1849-55.
50. Rocco MV, Jordan JR, Burkart JM. Changes in peritoneal transport during the first month of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1995; 15: 12-7.
51. Johnson DW, Mudge DW, Blizzard S, et al. A comparison of peritoneal equilibration tests performed 1 and 4 weeks after PD commencement. *Perit Dial Int* 2004; 24: 460-5.
52. NKF-DOQI Peritoneal Dialysis Adequacy 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (Suppl. 1): S138-42.
53. Krediet RT, Zuyderhoudt FM, Boeschoten EW, Arisz L. Alterations in the peritoneal transport of water and solutes during peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 43-52.
54. Smit W, Van Dijk P, Langedijk M, et al. Peritoneal function and assessment of reference values using a 3.86% glucose solution. *Perit Dial Int* 2003; 23: 440-9.
55. Mujais S, Vonesh E. Profiling of peritoneal ultrafiltration. *Kidney Int Suppl* 2002; 62: S17-22.
56. Cueto-Manzano AM, Diaz-Alvarega A, Correa-Rotter R. Analysis of peritoneal equilibration test in Mexico and factors influencing the peritoneal transport rate. *Perit Dial Int* 1999; 19: 45-50.
57. Smit W, van Dijk P, Langedijk MJ, et al. Peritoneal function and assessment of reference values using a 3.86% glucose solution. *Perit Dial Int* 2003; 23: 440-9.
58. La Milia V, Limardo M, Virga G, et al. Simultaneous quantification of osmotic conductance to glucose and free water transport of peritoneal membrane. *Kidney Int* 2007; 72: 643-50.
59. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, et al. Mini-peritoneal equilibration test: A simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2005; 68: 840-6.
60. Haraldsson B. Assessing the peritoneal dialysis capacities of individual patients. *Kidney Int* 1995; 47: 1187-98.
61. Verger C, Larpent L, Veniez G. Mathematical determination of PET. *Perit Dial Int* 1990; 10 (Suppl. 1): S181.