

Η διακίνηση ύδατος και ουσιών διαμέσου της περιτοναϊκής μεμβράνης. Ο ρόλος της αλβουμίνης*

Ο. Μπαλάφα

Περίληψη

Σύμφωνα με τη θεωρία των τριών πόρων, η μεταφορά των υγρών και ουσιών δια του περιτοναίου κατά την εφαρμογή της περιτοναϊκής κάθαρσης γίνεται από πόρους μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Μεγάλοι πόροι συμμετέχουν μόνο στη μεταφορά ουσιών μεγάλου μοριακού βάρους (MB), μικροί πόροι διακινούν υγρά και ουσίες μικρού MB, ενώ οι πολύ μικροί πόροι (διάλυτοι νερού) μετακινούν μόνο νερό χωρίς ουσίες. Η μεταφορά των υγρών καθορίζεται από τις διαφορές των υδροστατικών και ωσμωτικών πιέσεων (κολοειδωσμωτικών και κρυσταλλοειδικών) καθώς και από την απορρόφηση του διαλύματος μέσω των λεμφαγγείων και του διάμεσου ιστού. Η ανεπάρκεια υπερδιήθησης αποτελεί σοβαρό πρόβλημα στη μακροχρόνια περιτοναϊκή κάθαρση (κύρια λόγω αύξησης της αγγειακής επιφάνειας της μεμβράνης) και για τη διάγνωσή της επιβάλλεται η χρήση της δοκιμασίας PET με υπέρτονο διάλυμα. Χαρακτηρίζεται από ταχεία μεταφορά των ουσιών, γρήγορη απώλεια της διαφοράς ωσμωτικών πιέσεων και μείωση της διακίνησης ελευθέρου ύδατος. Συχνά σχετίζεται με υψηλή συν-νοσηρότητα και μικρότερη επιβίωση των ασθενών. Η χρησιμοποίηση τροποποιημένων και εξειδικευμένων PET μας δίνει πληροφορίες για τη μετακίνηση ελευθέρου ύδατος, την απομάκρυνση (sieving) νατρίου και την κάθαρση πρωτεϊνών. Στην περιτοναϊκή κοιλότητα χάνονται πρωτεΐνες, κύρια αλβουμίνη, τρανσφερίνη, ανοσοσφαιρίνες και παράγοντες συμπληρώματος. Η μεταφορά των πρωτεϊνών διαμέσου της περιτοναϊκής μεμβράνης εξαρτάται από την αγγειακή επιφάνεια (αριθμός των πόρων) και από την διαπερατότητα της μεμβράνης (διάμετρος των πόρων). Η απώλεια των πρωτεϊνών σχετίζεται με αυξημένη συν-νοσηρότητα, όπως ακριβώς συμβαίνει με την αυξημένη απώλεια ουσιών μικρού MB. Το γεγονός όμως αυτό δε φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών.

Λέξεις-κλειδιά: ανεπάρκεια υπερδιήθηματος, διακίνηση ελευθέρου ύδατος, δοκιμασία PET, επιβίωση, περιτοναϊκή κάθαρση.

Νεφρολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Ιωαννίνων, Ιωάννινα

* Η ανασκόπηση στηρίχθηκε στο ερευνητικό έργο και στις δημοσιεύσεις της ομάδας του καθηγητή R. Krediet της Νεφρολογικής Κλινικής του νοσοκομείου Academic Medical Centre του Άμστερνταμ στην οποία μετεκπαιδεύτηκε η συγγραφέας για 1 έτος.

Εισαγωγή

Η περιτοναϊκή μεμβράνη (ΠΜ) αποτελεί μια βιολογική μεμβράνη η οποία χρησιμοποιείται ως ημιδιαπερατή μεμβράνη διακίνησης ύδατος και ουσιών κατά την εφαρμογή της περιτοναϊκής κάθαρσης (ΠΚ) και υπόκειται σε αλλαγές κατά τη μακροχρόνια εφαρμογή της μεθόδου. Διάφορα μοντέλα έχουν αναπτυχθεί για να περιγράψουν τη διακίνηση αυτή, με πιο αποδεκτό αυτό των τριών πόρων¹. Η ΠΜ είναι μια ετερογενής μεμβράνη αποτελούμενη από διαφορετικές ιστικές δομές, όπως μεσοθήλιο, διάμεσο ιστό και ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων (Σχ. 1). Σύμφωνα με τη θεωρία των τριών πόρων, η μεταφορά των υγρών και ουσιών γίνεται από τους πόρους μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι μεγάλοι πόροι με ακτίνα 250 Å δε φαίνεται να συμμετέχουν στη μετακίνηση των υγρών παρά μόνο στη μεταφορά ουσιών μεγάλου μοριακού βάρους (ΜΒ), οι μικροί πόροι με ακτίνα 40-50 Å μετακινούν υγρά και ουσίες μικρού ΜΒ, ενώ οι πολύ μικροί πόροι (δί-αυλοι νερού), κύρια της ακουαπορίνης-1 (aquaporin-1) μετακινούν μόνο νερό χωρίς ουσίες².

Οι στόχοι αυτής της ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των γνώσεων σχετικά με τη μεταφορά νερού και ουσιών στην ΠΜ, καθώς επίσης και η

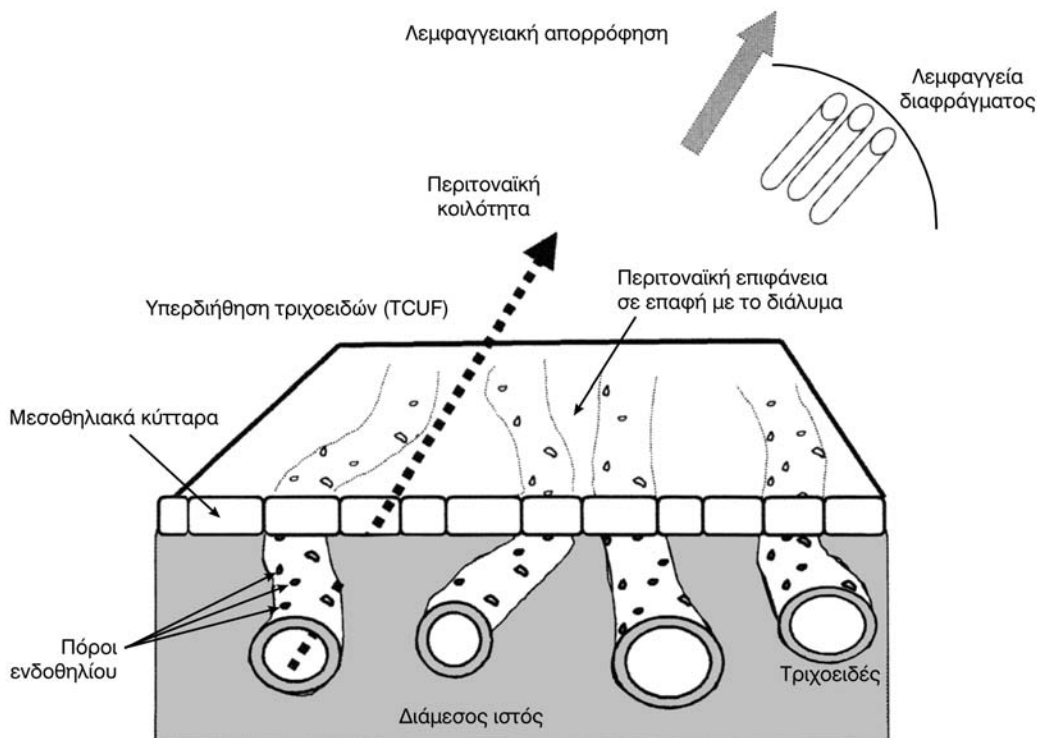
κλινική σημασία και εφαρμογή των γνώσεων αυτών στην ΠΚ.

Φυσιολογία της μεταφοράς υγρών στην περιτοναϊκή μεμβράνη

Η μεταφορά των υγρών κατά την περιτοναϊκή κάθαρση καθορίζεται από τις διαφορές των υδροστατικών και οσμωτικών πιέσεων (κολλοειδωσμοτικών και κρυσταλλοειδικών), καθώς και από την απορρόφηση του διαλύματος μέσω των λεμφαγγείων και του διάμεσου ιστού³ (Σχ. 1). Ο ρυθμός υπερδιήθησης στα τριχοειδή του περιτοναίου (transcapillary ultrafiltration rate-TCUF) εξαρτάται από την υδραυλική διαπερατότητα (hydraulic permeability) του περιτοναίου, την επιφάνεια του περιτοναίου και την υδροστατική, κολλοειδωσμοτική και κρυσταλλοειδική διαφορά πιέσεων. Ο μαθηματικός τύπος που εκφράζει τη σχέση αυτή είναι:

$$TCUF(\text{rate}) = LpA \times (\Delta P + \Delta \Pi + \sigma \Delta C)$$

όπου LpA =διαβατότητα ΠΜ x επιφάνεια (A), P =υδροστατικές πιέσεις, Π =κολλοειδωσμοτικές πιέσεις, C =κρυσταλλοειδικές πιέσεις (καθορίζεται κύρια από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο διάλυμα) και σ =συντελεστής αντίστασης της ΠΜ (Σχ. 1).



Σχ. 1. Διακίνηση υγρών στην περιτοναϊκή κοιλότητα κατά τη διάρκεια της ΠΚ. TCUF: transcapillary ultrafiltration rate, ρυθμός υπερδιήθησης τριχοειδών.

Πίνακας 1. Διαφορά πιέσεων στη μεμβράνη κατά την περιτοναϊκή κάθαρση

	Τριχοειδή	Ενδοπεριτοναϊκή Κοιλότητα	Διαφορά πιέσεων
Υδροστατική πίεση (mmHg)	17	8 (ύπτια)	9
Κολλοειδωσμοτική (mmHg)	21	0,1	-21
Ωσμωτικότητα (mosm/kg H ₂ O)	305	347 (1,36% διάλυμα) 486 (3,86% διάλυμα)	
Μέγιστη κρυσταλλοειδική ωσμωτική πίεση (mmHg)		1,36%: (347-305) x 0,03 x 19,3=24 3,86%: (486-305) x 0,03 x 19,3=105	
Μέγιστη διαφορά πιέσεων (mmHg)			12 (1,36% διάλυμα) 93 (3,86% διάλυμα)

TCUF(rate)=LpA \times ($\Delta P + \Delta \Pi + \sigma \Delta C$), TCUF(transcapillary ultrafiltration)=υπερδιήθηση τριχοειδών. LpA=διαβατότητα x επιφάνεια ΠΜ, P=υδροστατικές πιέσεις, Π =κολλοειδωσμοτικές πιέσεις, C=κρυσταλλοειδικές πιέσεις (καθορίζεται κύρια από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο διάλυμα). Το σίγμα της ΠΜ για τη γλυκόζη είναι περίπου 0,03

Η πίεση στα τριχοειδή του περιτοναίου είναι περίπου 17 mmHg. Η ενδοπεριτοναϊκή πίεση κατά την ΠΚ είναι 8 mmHg στην ύπτια θέση, αλλά μπορεί να αυξηθεί σε 20 mmHg στην όρθια θέση. Η ενδοπεριτοναϊκή πίεση επίσης επηρεάζεται από τον ενδοπεριτοναϊκό όγκο του διαλύματος⁴. Η κολλοειδωσμοτική πίεση στα περιτοναϊκά τριχοειδή είναι περίπου 21 mmHg, ενώ η συγκέντρωση πρωτεΐνης στο διάλυμα είναι τόσο μικρή που δεν επηρεάζει τη διαφορά πιέσης⁵.

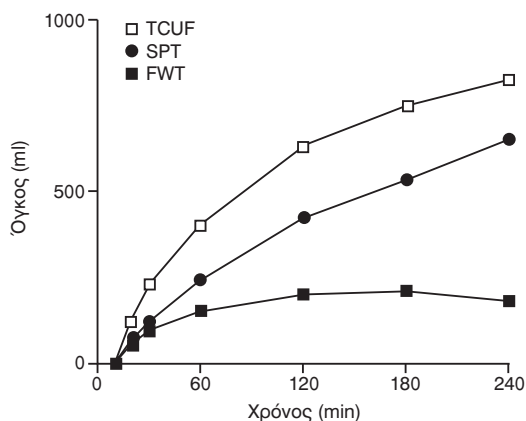
Η κρυσταλλοειδική διαφορά πιέσεων καθορίζεται κύρια από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο διάλυμα. Η αποτελεσματικότητα της γλυκόζης ως ωσμωτικού παράγοντα εξαρτάται από την αντίσταση της ΠΜ στη μεταφορά της. Η αντίσταση αυτή εκφράζεται ως συντελεστής αντίστασης (reflection coefficient) (σίγμα). Το σίγμα κυμαίνεται από 1 (καμία διάδοση ουσίας, ιδανική ημιδιαπερατή μεμβράνη) ως 0 (ελεύθερη διάδοση, καμία ωσμωτική δύναμη της ουσίας). Ένα mosmol/kg H₂O προκαλεί ωσμωτική πίεση 19,3 mmHg όταν σίγμα=1. Το σίγμα της ΠΜ για τη γλυκόζη είναι περίπου 0,03. Έτσι αν χρησιμοποιούμε διάλυμα γλυκόζης 1,36%, η κρυσταλλοειδική διαφορά πιέσεων θα είναι η διαφορά πιέσεων μεταξύ τριχοειδών και κοιλότητας (347-305) επί το σίγμα 0,03 της ΠΜ για τη γλυκόζη επί την πίεση που ασκεί το νερό (19,3 mmHg). Η τελική πίεση μετακίνησης των υγρών από τον ενδοπεριτοναϊκό χώρο στα τριχοειδή για διάλυμα 1,36% και ύπτια θέση είναι 12 mmHg. Η τιμή αυτή πολλαπλασιάζεται για υπέρτονο διάλυμα⁶ (Πίν. 1). Η χρήση ικοδεξτρίν (icodextrin) –μέσω αυξημένης κρυσταλλοειδικής πίεσης– δημιουργεί μια κλίση (gradient) πιέσεων 42 mmHg, μεγαλύτερης της κλίσης που δημιουργεί το διάλυμα 1,36% γλυκόζης, αλλά σαφώς μικρότερο από το διάλυμα 3,86%⁷.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι ακουαπορίνες των τριχοειδών της μεμβράνης είναι διάλυτοι νερού και επιτρέπουν τη μεταφορά μόνο νερού. Αυτό ονομάζεται διακίνηση ελευθέρου ύδατος (free water transport-FWT) και εξηγεί το φαινόμενο της απομάκρυνσης (sieving) νατρίου, δηλαδή της μείωσης του νατρίου του διαλύματος στην αρχική φάση της κάθαρσης με υπέρτονο διάλυμα. Η μικρότερη τιμή νατρίου διαλύματος παρατηρείται 1-2 ώρες από την είσοδο του διαλύματος⁸. Το φαινόμενο αυτό απουσιάζει σε ποντίκια με συγγενή έλλειψη (knock-out) για ακουαπορίνη^{9,10}. Το σίγμα 0,03 αποτελείται από δύο συνιστώσες: μία για τους μικρούς πόρους (χαμηλή τιμή) και μία για τα κανάλια νερού (τιμή=1). Αυτό εξηγεί την ικανότητα της γλυκόζης ως ωσμωτικού παράγοντα, παρά το μικρό της MB. Η ιδιότητα αυτή της γλυκόζης εκφράζεται με την ωσμωτική αγωγιμότητα και υπολογίζεται ως γινόμενο του σίγμα και της διαβατότητας της μεμβράνης.

Οι μέσες τιμές TCUF κατά την 4ωρη παραμονή διαλύματος είναι 1-1,2 ml/min και 3,4 ml/min για 1,36 και 3,86% διάλυμα αντίστοιχα^{11,12}. Η συμμετοχή της διακίνησης ελευθέρου ύδατος στη συνολική υπερδιήθηση κατά την πρώτη ώρα ΠΚ με 3,86% διάλυμα γλυκόζης είναι περίπου 30-40%, αλλά μπορεί να ποικίλει από 15-80%. Η διακίνηση ελευθέρου ύδατος μειώνεται στο 20% μετά από 4ωρη παραμονή διαλύματος¹³ ((Σχ. 2)).

Ορισμός και διάγνωση ανεπάρκειας υπερδιήθησης (ΑΥΔ)

Σύμφωνα με την ISPD (International Society for Peritoneal Dialysis) ο ορισμός της ΑΥΔ είναι: υπερδιήθημα <400 ml μετά από παραμονή 4 ω-



Σχ. 2. Κινητική των υγρών κατά την 4 ωρη παραμονή υπέρτονου διαλύματος. TCUF=transcapillary ultrafiltration rate, ρυθμός υπερδιήθησης τριχοειδών. SPT=small pore transport, μεταφορά δια μικρών πόρων. FWT=free water transport, μεταφορά ελεύθερου ύδατος.

ρών, διαλύματος γλυκόζης 4% (3,86%). Το όριο των 400 ml βασίζεται σε δεδομένα της βιβλιογραφίας και σε κλινικές παρατηρήσεις.

Τα κλινικά σημεία της υπερογκαιμίας (οιδήματα, υπέρταση) δεν μπορεί να αποτελούν τον ορισμό της ΑΥΔ, γιατί το ίδιο προκαλεί η μειωμένη παραγωγή ούρων ή η υπερβολική πρόσληψη υγρών. Ο όγκος του υπερδιηθήματος εξαρτάται κυρίως από την κατάσταση του περιτοναίου. Για το λόγο αυτό ο έλεγχος του υπερδιηθήματος και ο ορισμός της ΑΥΔ θα πρέπει να γίνεται με μια καθορισμένη διαδικασία υπό σταθερές συνθήκες. Η διαδικασία αυτή συνίσταται στη χρήση του PET (Peritoneal Equilibration Test), αλλά υπό κάποιες προϋποθέσεις. Πρώτα από όλα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα 3,86% γλυκόζης αντί 2,27%, γιατί ο συντελεστής μεταβλητότητας για το UF είναι 50% με το 2,27% – PET, ενώ μόλις 7,8% για 3,86% – PET^{14,15}. Η χρήση διαφορετικών συγκεντρώσεων γλυκόζης δεν επηρεάζει το λόγο D/P κρεατινίνης – μόνο το λόγο D/Do γλυκόζης. Κατά συνέπεια η μετάβαση σε PET 3,86% δεν επηρεάζει την μακροπρόθεσμη παρακολούθηση D/P των ασθενών μιας μονάδας.

Το τροποποιημένο PET (με 3,86%) δίνει πληροφορίες για το υπερδιήθημα, για τους λόγους D/P κρεατινίνης και D/Do γλυκόζης, αλλά δεν μπορεί να δώσει πληροφορίες για τη διακίνηση ελεύθερου ύδατος. Η τελευταία παράμετρος μπορεί να υπολογισθεί από τη μεταφορά νατρίου στο διάλυμα. Ο λόγος D/P νατρίου στη 1 ώρα του PET είναι ο πιο απλός τρόπος να υπολογίσουμε τη διακίνηση ε-

λευθέρου ύδατος¹⁶. Το Mini-PET με διάλυμα 3,86% γλυκόζης και 1 ώρα παραμονή αποτελεί ένα έξυπνο τρόπο για να υπολογιστεί η μεταφορά ύδατος διαμέσου της ΠΜ, όμως η ερμηνεία του D/P κρεατινίνης σε μία ώρα είναι δύσκολη, γιατί είναι μεγαλύτερες οι τιμές D/P στη μία ώρα σε σύγκριση με τις 4 ώρες¹⁷. Δεν υπάρχει τρόπος να αντιστοιχισθούν οι τιμές της 1 ώρας με τις τιμές στις 4 ώρες, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η δυνατότητα χρήσης του. Έτσι, ο συνδυασμός τροποποιημένου PET με αποχέτευση στη 1 ώρα αποτελεί έναν πρακτικό τρόπο υπολογισμού των λόγων D/P και της διακίνησης ελεύθερου ύδατος¹⁵.

Πρότυπη Ανάλυση Διαπερατότητας Περιτοναίου (Standard Peritoneal Permeability Analysis-SPA)

Πρόκειται για τροποποιημένη δοκιμασία PET η οποία χρησιμοποιείται ως ερευνητικό και κλινικό εργαλείο στην Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική του νοσοκομείου Academic Medical Centre στο Amsterdam¹⁸. Διαρκεί 4 ώρες και γίνεται με διάλυμα γλυκόζης 3,86%. Επίσης, στην αρχή και στο τέλος γίνεται έκπλυση της περιτοναϊκής κοιλότητας με διάλυμα 1,36% γλυκόζης (rinsing bag) για να υπολογισθεί ο υπολειπόμενος όγκος.

Η βασική διαφορά του με το κλασικό PET έγκειται στην προσθήκη μακρομορίου – δείκτη (marker) (dextran-70,1 g/L) στο διάλυμα. Η προσθήκη ενός μακρομορίου – δείκτη στο διάλυμα και ο ρυθμός απομάκρυνσής του από αυτό δίνει τη δυνατότητα υπολογισμού της λεμφαγγειακής απορρόφησης από την περιτοναϊκή κοιλότητα και τους ι-στούς του περιτοναίου. Η κάθαρση του μακρομορίου αποκαλείται ρυθμός ενεργού λεμφαγγειακής απορρόφησης (effective lymphatic absorption rate – ELAR). Αν και η έννοιά του δεν είναι από όλους αποδεκτή, το ELAR είναι χρήσιμο στον ορισμό της ανεπάρκειας υπερδιηθήματος. Η μέση τιμή είναι 1,5 ml/min και δεν εξαρτάται από τη διάρκεια της ΠΚ¹⁹.

Λαμβάνονται δείγματα διαλύματος σε 0, 10, 20, 30, 60, 120, 180, 240 λεπτά και μετρούνται κρεατινίνη, γλυκόζη, ουρία, ουρικό οξύ, νάτριο, δεξτράνη, αλβουμίνη, βήτα₂-μικροσφαιρίνη (b2m), αλφα₂-μακροσφαιρίνη (a2m) και ανοσοσφαιρίνη IgG. Μετριέται επίσης ο CA-125, δείκτης μάζας των μεσοθηλιακών κυττάρων. Υπολογίζεται ο συντελεστής μεταφοράς μάζας της επιφάνειας MTAC (mass transfer area coefficient) για τις ουσίες μικρού MB (ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ). Η

ΜΤΑC εκφράζει τη μέγιστη θεωρητικά ταχύτητα διάχυσης των ουσιών στο χρόνο 0 και ουσιαστικά είναι αντίστοιχη του λόγου D/P του κλασικού PET. Έτσι, για λόγο D/P κρεατινίνης 0,7, η αντίστοιχη ΜΤΑC κρεατινίνης είναι 8,9 ml/min²⁰. Υπολογίζονται επίσης οι καθάρσεις των ουσιών μεγαλύτερου ΜΒ (αλβουμίνης, b2m, a2m και IgG). Επιπλέον, υπολογίζεται με ακρίβεια ο ρυθμός υπερδιήθησης των τριχοειδών (TCUF), η διακίνηση ελευθέρου ύδατος (FWT), ο ρυθμός υπερδιήθησης των μικρών πόρων (small pore transport-SPT) και η απομάκρυνση (sieving) νατρίου.

ΑΥΔ στη μακροχρόνια ΠΚ

Η ΑΥΔ – όπως ορίζεται από την ISPD – εμφανίζεται στο 36% των ασθενών που βρίσκονται σε ΠΚ για πάνω από 4 έτη²¹. Η ΑΥΔ στη μακροχρόνια ΠΚ είναι ένα σοβαρό πρόβλημα γιατί οδηγεί σε υπερογκαιμία και σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Γενικά, 4 αίτια είναι υπεύθυνα για την ΑΥΔ: α) η εκτεταμένη αγγειακή επιφάνεια – νεοαγγείωση, β) η μειωμένη ωσμωτική αγωγιμότητα στη γλυκόζη, γ) η αυξημένη λεμφαγγειακή απορρόφηση και δ) η περιορισμένη περιτοναϊκή επιφάνεια λόγω συμφύσεων²². Στη μακροχρόνια ΠΚ, τα κυριότερα αίτια είναι τα δύο πρώτα, ενώ η αυξημένη λεμφαγγειακή απορρόφηση και οι συμφύσεις αποτελούν αίτιο πρώιμης ΑΥΔ και γρήγορης απώλειας της μεθόδου. Το πιο συχνό αίτιο είναι η αυξημένη αγγειακή επιφάνεια της μεμβράνης (η οποία εκφράζεται ως αυξημένος λόγος D/P ή ΜΤΑC και υψηλή απορρόφηση γλυκόζης – ταχείς μεταφορείς), γεγονός που σχετίζεται με τις αγγειακές μεταβολές στο περιτόναιο^{7,23}. Η διάθεση πολλών τριχοειδών μπορεί να σημαίνει περισσότερα κανάλια νερού και αυξημένους μικρούς πόρους για διακίνηση νερού, αλλά από την άλλη έχουμε ταχύτερη απορρόφηση της γλυκόζης και γρήγορη απώλεια της διαφοράς κρυσταλλοειδικής πίεσης.

Η μειωμένη ωσμωτική αγωγιμότητα μπορεί να σχετίζεται με ίνωση του διάμεσου ιστού ή απώλεια καναλιών νερού. Οι μελέτες έχουν αποδείξει ότι στη μακροχρόνια ΠΚ υπάρχει μείωση της διαπερατότητας της μεμβράνης μόνο για τις ουσίες μεγάλου ΜΒ^{24,25}. Αντιθέτως, έχει αποδειχθεί η σημασία της μειωμένης λειτουργίας των διαύλων νερού στην ΑΥΔ^{26,27}. Σε μελέτες ασθενών με ΑΥΔ, εκτός από αύξηση του ΜΤΑC κρεατινίνης^{26,27}, υπήρξε μείωση μεταφοράς υγρών μέσω των μικρών πόρων

και του ελεύθερου ύδατος, καθώς και μείωση της ωσμωτικής αγωγιμότητας της γλυκόζης²⁸⁻³⁰. Νέότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι η χαμηλή ωσμωτική αγωγιμότητα αποτελεί πρώιμο δείκτη σκληρυντικής περιτονίτιδας³¹.

Μετακίνηση πρωτεϊνών και αλβουμίνης

Η μέση απώλεια πρωτεϊνών σε ασθενή σε συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση είναι 5 g/ημέρα, 4 από τα οποία είναι αλβουμίνη²⁷. Στην περιτοναϊκή κοιλότητα χάνονται επίσης και άλλες πρωτεΐνες, όπως τρανσφερίνη, ανοσοσφαιρίνες, παράγοντες συμπληρώματος, b2m και a2m^{32,33}. Υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην απώλεια μεταξύ των ασθενών- ο συντελεστής μεταβλητότητας είναι 17 %, ενώ για τις ουσίες μικρού ΜΒ είναι 7%. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι η μεταφορά των πρωτεϊνών διαμέσου της περιτοναϊκής μεμβράνης εξαρτάται από την αγγειακή επιφάνεια (αριθμός των πόρων) και από την διαπερατότητα της μεμβράνης (διάμετρος των πόρων)^{34,35}.

Οι μέσες τιμές περιτοναϊκής κάθαρσης για τη b2m, την αλβουμίνη, την IgG και την a2m είναι 981, 71, 39 και 11 ml/min/1,73 m² αντίστοιχα²⁰. Η μεταφορά των πρωτεϊνών συσχετίζεται με το D/P της κρεατινίνης (ή το ΜΤΑC), δηλαδή ο ταχύς μεταφορέας έχει και υψηλότερες τιμές περιτοναϊκής κάθαρσης πρωτεϊνών σε σύγκριση με τον αργό μεταφορέα. Σε μια πρόσφατη μελέτη, η κάθαρση αλβουμίνης και η διακίνηση ουσιών μικρού ΜΒ στην έναρξη της ΠΚ φαίνεται να καθορίζεται από την τοπική παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων π.χ. IL-6 και όχι από συστηματική φλεγμονή³⁶.

Αλβουμίνη ορού ως παράγοντας θνησιμότητας

Οι ασθενείς σε ΠΚ, όπως όλοι οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και νοσηρότητα³⁷. Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι το σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από καχεξία και συστηματική φλεγμονή (παλαιότερα ονομαζόταν malnutrition inflammation atherosclerosis – σήμερα αποκαλείται protein energy wasting syndrome). Η υποαλβουμιναιμία των ασθενών με ΧΝΝ σχετίζεται σαφώς με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, γιατί αποτελεί δείκτη αυξημένης νοσηρότητας και όχι κακής θρέψης³⁸. Ο Kaysen απέδειξε ότι η υποαλβουμιναιμία στην ΠΚ είναι αποτέλεσμα μειωμένης ηπατικής σύνθεσης λόγω κυκλοφορού-

ντων φλεγμονωδών κυτταροκινών και όχι απωλειών³⁹ και οι Struijk και συν. σε μια μικρή μελέτη, έδειξαν ότι η υποαλβουμιναιμία δε συσχετίζεται με την απώλεια πρωτεϊνών⁴⁰.

Παρόλα αυτά, άλλοι υποστηρίζουν ότι η απώλεια πρωτεϊνών στην περιτοναϊκή κοιλότητα συμμετέχει στην εμφάνιση μειωμένης συγκέντρωσης αλβουμίνης στον ορό⁴¹. Είναι επίσης γνωστό ότι οι ταχείς μεταφορείς (στην ουσία πρόκειται για ασθενείς με αυξημένη ταχύτητα διάχυσης ουσιών μικρού MB λόγω εκτεταμένης αγγειακής επιφάνειας) είναι ασθενείς με αυξημένους δείκτες φλεγμονής τοπικά στην περιτοναϊκή κοιλότητα ή και συστηματικά. Συνεπώς η κατάσταση του ταχέως μεταφορέα έχει συσχετισθεί με υποαλβουμιναιμία, αυξημένη νοσηρότητα, θνησιμότητα και απώλεια της τεχνικής⁴²⁻⁴⁴. Νεότερες μελέτες έχουν αμφισβητήσει σθεναρά τα ευρήματα αυτά, τονίζοντας ότι οι προαναφερθείσες μελέτες αφορούσαν τα πρώτα χρόνια εφαρμογής της μεθόδου όταν ο ταχύς μεταφορέας δεν είχε τη δυνατότητα συνταγογράφησης αυτοματοποιημένης ΠΚ ή νεότερων διαλυμάτων.⁴⁵

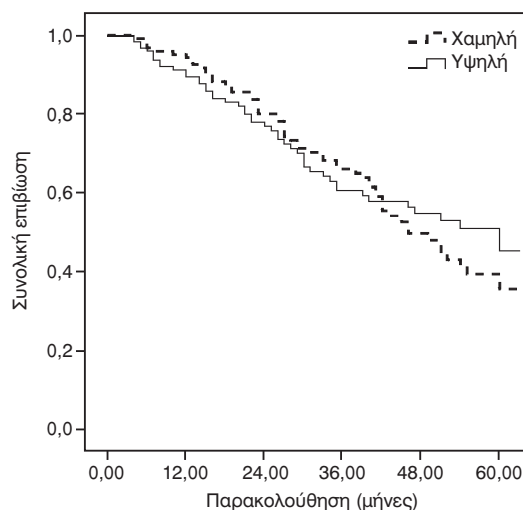
Σχέση απώλειας πρωτεϊνών στο διάλυμα και θνησιμότητας

Από το 2002 έχουν δημοσιευθεί μελέτες σε ασθενείς που εντάσσονται στην ΠΚ που συσχετίζουν την απώλεια πρωτεϊνών με τη συν-νοσηρότητα και θνησιμότητα⁴⁶⁻⁵¹. Ο σχεδιασμός των μελετών αυτών στηρίχθηκε στην υπόθεση ότι, όπως η αλβουμινουρία αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και καρδιαγγειακής θνησιμότητας, έτσι και η απώλεια αλβουμίνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα είναι δείκτης νοσηρότητας⁵². Η περιτοναϊκή μεμβράνη όμως δεν έχει τις ίδιες ιδιότητες με το πειραματικό φραγμό διήθησης.

Πρόκειται γενικά για μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών και περιορισμένο χρόνο παρακολούθησης. Ο υπολογισμός της απώλειας πρωτεϊνών στις μελέτες αυτές έχει γίνει με το Peritoneal Dialysis Capacity test (PDC) ή το συνολικό ποσό πρωτεϊνών σε 24ωρη συλλογή του διαλύματος. Η δοκιμασία PDC βασίζεται σε προγράμματα προσομοίωσης ηλεκτρονικών υπολογιστών (computer simulations) και υπολογίζει τη ροή διαμέσου μεγάλων πόρων, αλλά είναι γνωστό ότι η αλβουμίνη διέρχεται και από τους μικρούς πόρους⁵³. Επιπλέον υπολογίζει συνολικό ποσό πρωτεϊνής και όχι αλβουμίνης. Γνωρίζουμε ωστόσο ότι το συνολικό ποσό πρωτεϊνής στο διάλυμα δεν προέρχεται μόνο από το

πλάσμα αλλά και από τοπική παραγωγή των ιστών του περιτοναίου. Οι ασθενείς με νοσηρότητα έχουν αυξημένη παραγωγή τοπικά πρωτεϊνών και αυτό υπολογίζεται ως αυξημένη απώλεια πρωτεϊνής στο διάλυμα. Συνεπώς η δοκιμασία PDC υστερεί σημαντικά ως προς την ακρίβεια μέτρησης των απωλειών πρωτεϊνής. Στις υπόλοιπες μελέτες οι μετρήσεις αλβουμίνης ή πρωτεϊνής έγιναν με χρωματομετρική μέθοδο, που είναι λιγότερο ακριβής από την νεφελομετρική που χρησιμοποιείται στο SPA.

Σε αντίθεση με τις μελέτες αυτές, δε βρήκαμε συσχέτιση μεταξύ απωλειών πρωτεϊνής και θνησιμότητας. Μελετήσαμε 257 νεοενταγμένους ασθενείς που είχαν δοκιμασία SPA το πρώτο δίμηνο της ένταξής τους στην ΠΚ⁵⁴. Οι ασθενείς με αυξημένη κάθαρση αλβουμίνης είχαν υψηλότερες τιμές MTAC κρεατινίνης και μεγαλύτερη συν-νοσηρότητα σε σύγκριση με τους ασθενείς με μικρότερη απώλεια αλβουμίνης. Η ηλικία (HR 1,04, CI: 1,03-1,6), ο υψηλός δείκτης νοσηρότητας (HR 4,94, CI: 2,48-9,81), η τιμή CRP >10 mg/L (HR 2,46, CI: 1,15-5,25) και η υποαλβουμιναιμία (HR 0,95, CI: 0,92-0,98) σχετίζονταν με τη θνησιμότητα. Σε αντίθεση, η απώλεια αλβουμίνης και μεγαλύτερων πρωτεϊνών εκφρασμένη ως συνολικό ποσό στο διάλυμα ή ως κάθαρση δεν ήταν παράγοντες θνησιμότητας τόσο στην απλή, όσο και στην προσαρμοσμένη ανάλυση. Η Kaplan-Meier ανάλυση επιβίωσης μεταξύ των ομάδων με χαμηλή και υψηλή απώλεια πρωτεϊνών ή αλβουμίνης δεν έδειξε διαφορά στην επιβίωση (Σχ. 3).



Σχ. 3. Kaplan-Meier ανάλυση επιβίωσης των ασθενών με χαμηλή και υψηλή απώλεια πρωτεϊνών κατά την έναρξη της ΠΚ.

Συμπερασματικά, η απώλεια αλβουμίνης και πρωτεϊνών στο διάλυμα κατά την έναρξη της ΠΚ σχετίζεται με δείκτες συν-νοσηρότητας (όπως και η μεταφορά ουσιών μικρού ΜΒ). Το γεγονός αυτό όμως δε φαίνεται –τουλάχιστον σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών – να καθορίζει και την επιβίωση.

Ευχαριστίες

Στον καθηγητή Νεφρολογίας του Πανεπιστημίου AMC του Άμστερνταμ, Raymond Krediet και στον καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Κ.Χ. Σιαμόπουλο.

Summary

Peritoneal membrane transport of fluid and solutes. The role of albumin. O. Balafa. Department of Nephrology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece. *Hellenic Nephrology* 2012; 24 (2): 100-108.

According to the generally accepted three-pore theory, peritoneal membrane transport during peritoneal dialysis occurs through three different endothelial pores. Small pores are important for the transport of fluid and solutes, while the number of large interendothelial pores is so small that their contribution to fluid transport can be neglected. Free water transport, that is water transport without solute transport, occurs through endothelial water channels. Fluid transport is determined by hydrostatic and osmotic pressure gradients, and also by uptake from the peritoneal cavity into the lymphatic system. Ultrafiltration failure in long-term peritoneal dialysis is a serious problem. It is most often due to a combination of a rapid disappearance of the osmotic gradient and a decrease of free water transport. The most common cause is the enlargement of the effective vascular peritoneal surface area. PET test with 3,86% solution is essential for the diagnosis of the ultrafiltration failure. More sophisticated PET methods have been developed for estimating water transport, sodium sieving and protein clearances. Peritoneal clearance of albumin and other protein, unlike the transport of small molecules, is defined both by vascular surface area and size-selective permeability. Baseline peritoneal albumin and protein clearances are associated with increased co-morbidity, but this has not a measurable effect on patient survival.

Key words: free water transport, peritoneal dialysis, PET test, survival, ultrafiltration failure.

Βιβλιογραφία

1. Rippe B, Simonsen O, Stelin G. Clinical implications of a three-pore model of peritoneal transport. *Adv Perit Dial* 1991; 7: 3-9.
2. Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl 2): S35-S38.
3. Krediet RT, Arisz L. Fluid and solute transport across the peritoneum during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 1989; 9: 15-25.
4. Imholz AL, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT. Effect of an increased intraperitoneal pressure on fluid and solute transport during CAPD. *Kidney Int* 1993; 44: 1078-1085.
5. Krediet RT, Imholz AL, Struijk DG, Koomen GC, Arisz L. Effects of tracer, volume, osmolarity and infection on fluid kinetics during CAPD. *Blood Purif* 1992; 10: 173-181.
6. Ho-dac-Pannekeet MM, Schouten N, Langendijk MJ, et al. Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. *Kidney Int* 1996; 50: 979-986.
7. Krediet RT, Lindholm B, Rippe B. Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl 4): S22-S42.
8. Nolph KD, Twardowski ZJ, Popovich RP, Rubin J. Equilibration of peritoneal dialysis solutions during long-dwell exchanges. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 246-256.
9. Pannekeet MM, Mulder JB, Weening JJ, Struijk DG, Zweers MM, Krediet RT. Demonstration of aquaporin-CHIP in peritoneal tissue of uremic and CAPD patients. *Perit Dial Int* 1996; 16 (Suppl 1): S54-S57.
10. Ni J, Verbavatz JM, Rippe A, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006; 69: 1518-1525.
11. Imholz AL, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT. Effect of dialysate osmolarity on the transport of low-molecular weight solutes and proteins during CAPD. *Kidney Int* 1993; 43: 1339-1346.
12. Krediet RT, Douma CE, Ho-dac-Pannekeet MM, et al. Impact of different dialysis solutions on solute and water transport. *Perit Dial Int* 1997; 17 (Suppl 2): S17-S26.
13. Parikova A, Smit W, Struijk DG, Zweers MM, Krediet RT. The contribution of free water transport and small pore transport to the total fluid removal in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1849-1856.
14. Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 2437-2445.
15. Cnossen TT, Smit W, Konings CJ, Kooman JP, Leunissen KM, Krediet RT. Quantification of free water transport during the peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 2009; 29: 523-527.
16. 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: 840-846.
17. Smit W, Struijk DG, Ho-Dac-Pannekeet MM, Krediet RT. Quantification of free water transport in peritoneal di-

- alysis. *Kidney Int* 2004; 66: 849-854.
18. *Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, et al.* The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. *Kidney Int* 1995; 48: 866-875.
 19. *Struijk DG, Imholz AL, Krediet RT, Koomen GC, Arisz L.* Use of the disappearance rate for the estimation of lymphatic absorption during CAPD. *Blood Purif* 1992; 10: 182-188.
 20. *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: 440-449.
 21. *Smit W, Parikova A, Krediet RT.* Ultrafiltration failure in peritoneal dialysis. Causes and clinical consequences. *Minerva Urol Nephrol* 2005; 57: 165-174.
 22. *Smit W, Parikova A, Struijk DG, Krediet RT.* The difference in causes of early and late ultrafiltration failure in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2005; 25 (Suppl 3): S41-45.
 23. *Ho-dac-Pannekeet MM, Atasever B, Struijk DG, Krediet RT.* Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 144-150.
 24. *Ho-dac-Pannekeet MM, Koopmans JG, Struijk DG, Krediet RT.* Restriction coefficients of low molecular weight solutes and macromolecules during peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 72-76.
 25. *Parikova A, Smit W, Struijk DG, Krediet RT.* Analysis of fluid transport pathways and their determinants in peritoneal dialysis patients with ultrafiltration failure. *Kidney Int* 2006; 70: 1988-1994.
 26. *Monquill MC, Imholz AL, Struijk DG, Krediet RT.* Does impaired transcellular water transport contribute to net ultrafiltration failure during CAPD? *Perit Dial Int* 1995; 15: 42-48.
 27. *Krediet RT, Struijk DG, Boeschoten EW, et al.* The time course of peritoneal transport kinetics in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients who develop sclerosing peritonitis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 299-307.
 28. *Smit W, Schouten N, van den Berg N, Langedijk MJ, Struijk DG, Krediet RT.* Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Perit Dial Int* 2004; 24: 562-570.
 29. *Smit W, van den Berg N, Schouten N, Aikens E, Struijk DG, Krediet RT.* Free-water transport in fast transport status: a comparison between CAPD peritonitis and long-term PD. *Kidney Int* 2004; 65: 298-303.
 30. *Coester AM, Smit W, Struijk DG, Krediet RT.* Fluid transport with time on peritoneal dialysis: the contribution of free water transport and solute coupled water transport. *Contrib Nephrol* 2009; 163: 22-26.
 31. *Sampimon DE, Coester AM, Struijk DG, Krediet RT.* The time course of peritoneal transport parameters in peritoneal dialysis patients who develop encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 291-298.
 32. *Zemel D, Krediet RT, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L.* Day-to-day variability of protein transport used as a method for analyzing peritoneal permeability in CAPD. *Perit Dial Int* 1991; 11: 217-223.
 33. *Imholz AL, Koomen GC, Voorn WJ, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT.* Day-to-day variability of fluid and solute transport in upright and recumbent positions during CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 1: 146-153.
 34. *Krediet RT, Struijk DG, Koomen GC, et al.* Peritoneal transport of macromolecules in patients on CAPD. *Contrib Nephrol* 1991; 89: 161-174.
 35. *Krediet RT, Zemel D, Imholz AL, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L.* Indices of peritoneal permeability and surface area. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl 2): S31-S34.
 36. *Cho JH, Hur IK, Kim CD, et al.* Impact of systemic and local peritoneal inflammation on peritoneal solute transport rate in new peritoneal dialysis patients: a 1-year prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1964-1973.
 37. *Krediet RT, Balafa O.* Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 451-460.
 38. *de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW.* Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr* 2009; 19: 127-135.
 39. *Kaysen GA.* Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2368-2376.
 40. *Struijk DG, Krediet RT, Koomen GC, Boeschoten EW, Arisz L.* The effect of serum albumin at the start of continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment on patient survival. *Perit Dial Int* 1994; 14: 121-126.
 41. *Margetts PJ, McMullin JP, Rabbat CG, Churchill DN.* Peritoneal membrane transport and hypoalbuminemia: cause or effect? *Perit Dial Int* 2000; 20: 14-18.
 42. *Wang T, Heimbürger O, Bergström J, Lindholm B.* Nutritional problems in peritoneal dialysis: an overview. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl 2): S297-S303.
 43. *Wang T, Heimbürger O, Cheng HH, Bergström J, Lindholm B.* Does a high peritoneal transport rate reflect a state of chronic inflammation? *Perit Dial Int* 1999; 19: 17-22.
 44. *Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Page D.* Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1285-1292.
 45. *Krediet RT.* 30 years of peritoneal dialysis development: the past and the future. *Perit Dial Int* 2007; 27 (Suppl 2): S35-S41.
 46. *Heaf JG, Sarac S, Afzal S.* A high peritoneal large pore fluid flux causes hypoalbuminaemia and is a risk factor for death in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2194-2201.
 47. *Perl J, Huckvale K, Chellar M, John B, Davies SJ.* Peritoneal protein clearance and not peritoneal membrane transport status predicts survival in a contemporary cohort of peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc*

- Nephrol 2009; 4: 1201-1206.
48. *Sanchez-Villanueva R, Bajo A, Del Peso G, et al.* Higher daily peritoneal protein clearance when initiating peritoneal dialysis is independently associated with peripheral arterial disease (PAD): a possible new marker of systemic endothelial dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1009-1014.
49. *Van Biesen W, Van der Tol A, Veys N, et al.* The personal dialysis capacity test is superior to the peritoneal equilibration test to discriminate inflammation as the cause of fast transport status in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 269-274.
50. *Nakamoto H, Imai H, Kawanishi H, et al.* Effect of diabetes on peritoneal function assessed by personal dialysis capacity test in patients undergoing CAPD. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1045-1054.
51. *Szeto CC, Chow KM, Lam CW, et al.* Peritoneal albumin excretion is a strong predictor of cardiovascular events in peritoneal dialysis patients: a prospective cohort study. *Perit Dial Int* 2005; 25: 445-452.
52. *van Biesen W, Heimbürger O, Krediet R, et al.* Evaluation of peritoneal membrane characteristics: clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2052-2062.
53. *Dulaney JT, Hatch FE, Jr.* Peritoneal dialysis and loss of proteins: a review. *Kidney Int* 1984; 26: 253-262.
54. *Balafa O, Halbesma N, Struijk DG, Dekker FW, Krediet RT.* Peritoneal albumin and protein losses do not predict outcome in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 561-566.

* Παραλήφθη στις 5/12/11

Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 22/2/12

* Received for publication 5/12/11

Accepted in revised form 22/2/12

Αλληλογραφία:

Ο. Μπαλάφα

Νεφρολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Λεωφόρος Στ. Νιάρχου

455 00 Ιωάννινα

Τηλ.: 26510 99648

e-mail: olgalalafa@gmail.com