

Quali soluzioni future per la dialisi peritoneale?

In Depth Review

Mario Bonomini^{1,2}, Lorenzo Di Liberato³, Carmela Rago¹, Teresa Lombardi¹, Vittorio Sirolli^{1,2}, Arduino Arduini⁴

1 Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti – Pescara, Italia
2 UOC Clinica Nefrologica, Ospedale SS. Annunziata, Chieti, Italia
3 UOSD Dialisi, Ospedale SS. Annunziata, Chieti, Italia
4 Dipartimento Ricerca e Sviluppo, CoreQuest Sagl, Lugano, Svizzera



Mario Bonomini

Corrispondenza a:

Prof. Mario Bonomini
UOC Clinica Nefrologica
Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata"
Via dei Vestini, 66013 Chieti
Tel: 0871/540120
Fax: 0871/574736
E-mail: mario.bonomini@unich.it

ABSTRACT

La dialisi peritoneale è una efficace tecnica sostitutiva della funzione renale nel paziente uremico, tuttavia è generalmente sotto-utilizzata. Ciò è almeno in parte attribuibile agli effetti sfavorevoli su integrità e funzione peritoneale (bioincompatibilità) delle attuali soluzioni a base di glucosio. L'uso delle soluzioni standard può indurre nel peritoneo diverse alterazioni quali infiammazione, transizione mesotelio-mesenchima e neoangiogenesi. Lo stadio finale è rappresentato dalla fibrosi, che causa una riduzione della capacità di filtrazione peritoneale che può arrivare alla completa insufficienza ultrafiltrativa con necessità di passare all'emo-dialisi. Oltre che locale (peritoneo) la bioincompatibilità può anche essere sistemica per l'eccessivo assorbimento di glucosio presente nel dialisato. Diverse strategie sono state impiegate per migliorare la biocompatibilità delle soluzioni per dialisi peritoneale, sulla base dei suggeriti fattori causali. Le soluzioni disponibili in commercio alternative alle standard includono quelle con bassi livelli di prodotti di degradazione del glucosio e pH neutro e quelle con icodestrina o aminoacidi. Tali soluzioni possono offrire alcuni benefici clinici ma hanno alcune limitazioni e la loro biocompatibilità è oggetto di discussione. Strategie più recenti includono l'uso nel dialisato di agenti citoprotettivi o di agenti osmo-metabolici. In questo lavoro vengono presi in esame i diversi approcci allo sviluppo di nuove soluzioni per dialisi peritoneale, atti a migliorare l'outcome clinico del paziente e la sopravvivenza della tecnica, di possibile impiego in un futuro auspicabilmente prossimo.

PAROLE CHIAVE: dialisi peritoneale, biocompatibilità, peritoneo, dialisato, soluzione per dialisi peritoneale

Introduzione

La bioincompatibilità delle soluzioni per dialisi peritoneale (DP) rappresenta a tutt'oggi il tallone d'Achille della tecnica sostitutiva [1, 2] e la principale causa di drop-out nel lungo termine [3]. La biocompatibilità di una soluzione per DP può essere definita come la capacità di non modificare nel tempo le caratteristiche anatomiche e funzionali naturali e viene distinta in locale (peritoneo) e sistemica. È ben dimostrato che la prolungata esposizione della membrana peritoneale alla composizione altamente non fisiologica delle soluzioni standard di DP può causarne infiammazione, neoangiogenesi e fibrosi [4, 5]. La fibrosi peritoneale rappresenta lo step finale del danno a carico del peritoneo. In tale processo sono coinvolti meccanismi metabolici (metabolismo glicolitico, degli acidi grassi e del piruvato), fattori extracellulari come transforming growth factor-beta (TGF-beta), vascular endothelial growth factor (VEGF) e citochine proinfiammatorie, nonché fattori di segnale intracellulare (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1a), la cui regolazione dovrebbe essere considerata per lo sviluppo di soluzioni più biocompatibili [2].

Il progressivo danno al peritoneo che si sviluppa in DP nel tempo è evidenziato da una aumentata velocità di trasporto dei piccoli soluti e da una riduzione della ultrafiltrazione (UF), che può arrivare ad una vera e propria incapacità ultrafiltrativa (UF failure) spesso caratterizzata da una alterata conduttanza osmotica [6]. In questi casi è necessaria la sospensione della terapia peritoneale e il passaggio all'emo-dialisi.

Numerosi fattori sono stati suggeriti quale causa di bioincompatibilità delle soluzioni standard di DP: elevato contenuto di glucosio, aumentati livelli di prodotti di degradazione del glucosio (glucose degradation products, GDPs) formati durante la sterilizzazione a caldo delle soluzioni contenenti glucosio, iperosmolarità, pH acido e uso del lattato come sostanza tampone [7]. Le strategie atte a ridurre o eliminare la tossicità associata alle soluzioni standard senza compromettere lo stato di salute del paziente rappresentano la principale sfida nel campo della DP.

Nel presente articolo, dopo un breve cenno sulle soluzioni alternative attualmente disponibili in commercio e relative limitazioni, verranno descritte le soluzioni in fase di sviluppo.

Soluzioni di DP disponibili in commercio alternative a quelle standard

Allo scopo di migliorare la bioincompatibilità delle soluzioni per DP sono state realizzate le cosiddette soluzioni "biocompatibili", multicompartimento, con pH neutro o fisiologico e basso contenuto di GDPs [8]. L'uso di dette soluzioni, contenenti lattato e/o bicarbonato quale tampone, può associarsi a effetti favorevoli quali migliore conservazione della funzione renale residua e della diuresi [9] e (studio osservazionale) aumentata sopravvivenza del paziente [10]. Tuttavia, in un periodo di osservazione di 24 mesi, è stato riportato un graduale e significativo aumento dello stato di idratazione rispetto alle soluzioni standard, attribuibile ad una ridotta UF peritoneale [11]. Inoltre, studi recenti mettono in discussione la effettiva biocompatibilità delle soluzioni a pH neutro e bassi GDPs [12], pur se l'argomento è dibattuto [13].

Uno svantaggio delle soluzioni "biocompatibili" è la presenza del glucosio alle medesime elevate concentrazioni delle soluzioni standard. Il glucosio viene difatti considerato il principale responsabile delle alterazioni peritoneali che avvengono nel tempo nei pazienti in DP [14]. L'elevato contenuto di glucosio nelle soluzioni di DP stimola meccanismi pro-infiammatori, pro-angiogenici e pro-fibrotici (una trattazione dettagliata di tali meccanismi è contenuta nelle ref. 2 e 5). Inoltre, l'eccessivo assorbimento del glucosio presente nel liquido di dialisi può determinare sfavorevoli effetti metabolici sistemici associati ad una cronica iperglicemia, quali insulino-resistenza, slatentizzazione della malattia diabetica e patologie cardiovascolari [15, 16]. Pazienti con più elevato assorbimento

peritoneale di glucosio hanno un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare a 2 anni indipendente da altri fattori di rischio cardiometabolici [17].

Una ridotta esposizione del peritoneo alle sfavorevoli azioni del glucosio (glucose sparing) appare di critica importanza per migliorare la biocompatibilità delle soluzioni di DP e l'outcome del paziente. In commercio sono disponibili due tipologie di soluzioni senza glucosio, aventi come agente osmotico l'icodestrina o gli aminoacidi. L'icodestrina è un polimero del glucosio idrosolubile derivato dall'amido di mais, impiegata per lo scambio lungo giornaliero in quando induce una UF lenta ma prolungata, particolarmente indicata per i pazienti anurici e gli alto trasportatori [18]. Una recente revisione sistematica e meta-analisi ne evidenzia i chiari benefici nel migliorare l'UF peritoneale e nel ridurre gli episodi di sovraccarico liquido [19]. Può tuttavia indurre infiammazione sia a livello peritoneale che sistemico [20, 21]. Il recente sviluppo di soluzioni contenenti icodestrina a due camere consente di ottenere un pH neutro (le soluzioni convenzionali di icodestrina sono a 1 camera e pH acido) e risulta associarsi ad un miglior profilo di biocompatibilità [22, 23]. Le soluzioni contenenti aminoacidi (1.1%, pH 6.7, no GDPs) risultano particolarmente indicate per migliorare lo stato nutrizionale di pazienti in DP, in quanto aumentano l'uptake muscolare degli aminoacidi [24] e migliorano l'utilizzo degli stessi per la sintesi proteica, controllando i livelli di urea [25]. La biocompatibilità delle soluzioni con aminoacidi rimane tuttavia non ancora ben definita [1].

Diversi studi hanno evidenziato i potenziali benefici del glucose-sparing ottenuto con le suddette soluzioni [26]. Tuttavia, l'uso delle stesse può sostituire non più del 30-50% del glucosio assorbito giornalmente ed è limitato ad un singolo scambio giornaliero [26]. Inoltre, il loro effettivo impatto sulla membrana peritoneale non è mai stato valutato con biopsie di tessuto peritoneale [1].

Soluzioni per DP in via di sviluppo

La soluzione ideale di DP dovrebbe consentire una UF e una rimozione di soluti prolungata e sostenuta, preservare la morfologia e la fisiologia della membrana peritoneale e non indurre effetti sistemici sfavorevoli se i soluti (come l'agente osmotico) vengono assorbiti. In base a questi criteri, vi sono stati pochi progressi nella tecnologia del dialisato per DP negli ultimi decenni e il continuato uso di soluzioni contenenti glucosio induce ancora una importante tossicità peritoneale e sistemica [7].

Le linee di sviluppo di nuove soluzioni per DP sono rappresentate (I) dalla ricerca di nuovi agenti osmotici sostitutivi del glucosio, (II) dalla supplementazione della soluzione standard con agenti citoprotettivi e (III) dall'approccio osmo-metabolico (Tabella 1).

Impiego di agenti osmotici in sostituzione completa del glucosio
Impiego di agenti citoprotettivi mantenendo inalterata la concentrazione di glucosio
Impiego di agenti osmo-metabolici con marcata riduzione del glucosio

Tabella 1: Strategie nello sviluppo di nuove soluzioni per dialisi peritoneale

Impiego di agenti osmotici in sostituzione completa del glucosio

La ricerca di agenti osmotici efficaci e sicuri da impiegare in sostituzione del glucosio nella soluzione di DP si è rivelata più complessa di quanto originariamente ritenuto. Diversi composti di basso peso molecolare testati sono difatti risultati associarsi al rischio di sindrome iperosmolare, avendo un assorbimento più rapido rispetto al loro metabolismo [27].

Glicerolo

Un esempio è costituito dal glicerolo, un composto organico con peso molecolare di 92 dalton, che rappresenta una fonte di energia per il metabolismo cellulare entrando nella via glicolitica attraverso una chinasi specifica che lo fosforila a glicerolo-3-fosfato (G3P). Sulla base di precedenti studi [28], Van Biesen et al. hanno valutato gli effetti di una minore (1.4%) concentrazione di glicerolo posto in soluzione con aminoacidi (0.6%), in pazienti non diabetici in CAPD [29]. I pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento giornaliero per 3 mesi consistente in 2 scambi con la soluzione sperimentale glicerolo/aminoacidi (in sostituzione della soluzione standard al 2.27% di glucosio, usata in precedenza e di impiego continuato nel gruppo di controllo), uno con soluzione di glucosio e uno con icodestrina. L'uso degli aminoacidi ad una concentrazione inferiore rispetto alla soluzione convenzionale (aminoacidi 1.1%) ne consente un utilizzo 2 volte al giorno, con scambio aminoacidico comparabile [26]. L'impiego della soluzione sperimentale è risultato sicuro e ben tollerato, associandosi ad una UF peritoneale comparabile a quella ottenuta con le soluzioni standard, una significativa riduzione dell'assorbimento di glucosio e un aumento dei livelli di CA125 nel dialisato effluente (potenziale marker di migliore biocompatibilità) [29]. Resta da definire l'impatto metabolico del glicerolo in quanto, essendo captato e fosforilato a G3P a livello epatico, il glicerolo può alimentare sia la gluconeogenesi, produzione de novo di glucosio, che alimentare la via che porta alla sintesi dei glicerolipidi (i.e., trigliceridi). Queste due vie metaboliche possono esacerbare l'alterata omeostasi glucidica e lipidica in pazienti diabetici e/o insulino-resistenti in DP. Infatti, nella prima esperienza clinica in CAPD con quantità di glicerolo nel dialisato peritoneale superiore all'1.4% è stato osservato un incremento rimarchevole dei trigliceridi circolanti [28].

GLAD

La biocompatibilità delle soluzioni contenenti glicerolo è stata successivamente valutata in ratti uremici, randomizzati ad un trattamento per 16 settimane con una soluzione contenente una miscela di agenti osmotici (glicerolo 1.4%, aminoacidi 0.5%, glucosio 1.1%; GLAD) tamponata con bicarbonato/lattato o con una soluzione con glucosio al 3.86% [30]. In confronto a quest'ultima, la soluzione GLAD è risultata associarsi ad una migliore conservazione della morfologia peritoneale in termini di densità dei vasi e fibrosi dell'omento. La buona biocompatibilità a livello della membrana peritoneale di soluzioni contenenti aminoacidi, glicerolo e glucosio è stata osservata anche in altri modelli sperimentali [31]. In questo studio la soluzione sperimentale era stata sterilizzata mediante filtrazione per evitare la formazione di GDPs (mentre la soluzione standard di confronto con sterilizzazione a caldo) e conteneva come tampone il piruvato in sostituzione del lattato. Il piruvato è un metabolita di critica importanza nell'intersezione di diverse vie metaboliche, il cui impiego quale sostanza tampone è risultato associarsi ad una riduzione dell'angiogenesi e della fibrosi a carico della membrana peritoneale in ratti che vi sono stati esposti per 20 settimane, in confronto al trattamento standard con tampone lattato [32]. Occorre tuttavia sottolineare che i vantaggi del piruvato in sostituzione del lattato restano da definirsi, poiché soluzioni acquose di piruvato vanno rapidamente incontro ad una reazione di condensazione aldolica con formazione di parapiruvato, un potente inibitore del ciclo di Krebs se assunto dalle cellule [33].

Taurina

La taurina, un aminoacido (peso molecolare 125 dalton) con particolare stabilità nell'acqua, presente in elevata concentrazione nelle cellule di mammifero ove regola bilancio osmotico e trasporto ionico, è stata impiegata in un modello sperimentale di DP da Nishimura et al. [34]. La soluzione con taurina al 3.5%, a pH neutro e senza GDPs, ha mostrato una capacità di UF peritoneale paragonabile alla soluzione con glucosio al 3.86% e una migliore biocompatibilità [34]. Tuttavia, le attuali evidenze non consentono di escludere nel paziente uremico i rischi legati ad un accumulo di

taurina, essendo il composto eliminato per la maggior parte a livello renale, come suggerito da uno studio in pazienti emodializzati [35].

Poliglicerolo iper-ramificato

Un altro composto testato per un possibile uso nella soluzione per DP in sostituzione del glucosio è il poliglicerolo iper-ramificato, un polimero poliesteri idrofilico ottenuto dal glicidolo, altamente solubile in acqua e chimicamente stabile in soluzione acquosa [36]. In modelli animali di DP in acuto (8 ore) o cronico (3 mesi), l'uso di soluzioni contenenti poliglicerolo ha indotto un minor grado di infiammazione e danno della membrana peritoneale rispetto a soluzioni a base di glucosio, con UF e rimozione di soluti comparabili [37, 38]. Un successivo studio condotto in modelli sperimentali di sindrome metabolica (ratti ZSF1 obesi con diabete tipo 2) ha dimostrato che l'uso per 3 mesi della soluzione contenente poliglicerolo si associa ad una maggiore protezione strutturale e funzionale della membrana peritoneale e a minori effetti sfavorevoli sistemici (metabolismo, risposta immune, capacità antiossidante) rispetto sia a soluzioni a bassi GDPs che a quelle con icodestrina [39]. Per un impiego a lungo termine restano tuttavia da meglio definire il metabolismo del poliglicerolo e le possibili conseguenze di accumulo plasmatico e distribuzione tissutale [1].

Impiego di agenti citoprotettivi mantenendo inalterata la concentrazione di glucosio

Una possibile strategia atta ad attenuare la bioincompatibilità delle soluzioni a base di glucosio è rappresentata dall'impiego di additivi citoprotettivi nel liquido di dialisi.

Alanil-glutamina

Un esempio è il dipeptide alanil-glutamina (Ala-Gln), che rilascia la glutamina. La glutamina, il più abbondante aminoacido dell'organismo umano, oltre all'importante ruolo quale costituente delle proteine e nella transaminazione aminoacidica, possiede capacità regolatoria nella modulazione immune e cellulare [40]. L'esposizione delle cellule mesoteliali al liquido di DP induce stress cellulare e sopprime i meccanismi di risposta cellulare allo stress espletati dalle proteine heat shock [41]. Le inadeguate risposte allo stress cellulare, che determinano aumentata vulnerabilità delle cellule mesoteliali e ridotta funzione delle cellule immunocompetenti, sono state correlate a bassi livelli di glutamina, simili a quelli riscontrati nella cavità peritoneale durante la DP [41, 42]. Studi *in vitro* ed *in vivo* hanno mostrato che l'aggiunta di Ala-Gln a soluzioni di DP migliora risposta a stress cellulare e sopravvivenza delle cellule mesoteliali [42]. In differenti modelli sperimentali (ratto, topo) di DP, l'Ala-Gln ha ridotto spessore della membrana peritoneale ed angiogenesi, prevenuto la deposizione di matrice extracellulare nel peritoneo e attenuato l'espressione della via dell'Interleuchina (IL)-17 [43]. Più recentemente, la supplementazione della soluzione di DP con Ala-Gln è risultata in grado di ridurre la vasculopatia associata alla DP [44], nonché di aumentare nella membrana cellulare endoteliale l'abbondanza di proteine che regolano la funzione di barriera dell'endotelio come claudin-5 e zonula occludens-1 [45].

Nei primi studi clinici effettuati, la supplementazione a breve termine di Ala-Gln nella soluzione di DP si è associata ad un ripristino della risposta allo stress cellulare e ad una migliorata immunocompetenza delle cellule peritoneali [46, 47]. In un successivo studio [48] cross-over in doppio-cieco, 50 pazienti in DP sono stati randomizzati ad un trattamento per 8 settimane con soluzioni a bassi GDPs e pH neutro, addizionate o meno con Ala-Gln (8 mmol/l). Nel periodo di trattamento con Ala-Gln è stato osservato un miglioramento dei biomarcatori di integrità della membrana peritoneale, immunocompetenza e infiammazione sistemica con ridotta perdita proteica [48]. Il profilo metabolomico del dialisato ha suggerito che la soluzione a base di glucosio addizionata con Ala-Gln possiede effetti antiossidanti [49]. Nell'insieme, le attuali evidenze indicano che la presenza di Ala-

Gln nella soluzione per DP può comportare significativi benefici su integrità, immuno-competenza e funzione di trasporto della membrana peritoneale. Appare ora necessario un adeguato studio di fase III per determinare l'impatto della Ala-Gln su hard clinical outcomes.

Sulodexide

Altri studi hanno valutato il possibile impiego nella soluzione di DP del Sulodexide, una formulazione eparinodica costituita all'80% da eparina a basso peso molecolare e al 20% da dermatan solfato a basso peso molecolare. Oltre 20 anni fa, Bazzato et al. hanno valutato in 16 pazienti in CAPD gli effetti della supplementazione con sulodexide (50 mg) nella sacca utilizzata nello scambio lungo notturno [52]. Dopo 30 giorni di trattamento, è stato riscontrato un significativo aumento del trasporto di urea e creatinina attraverso la membrana peritoneale e una significativa riduzione della perdita proteica peritoneale con aumento dell'albuminemia, parametri che nei successivi 30 giorni di wash-out sono tornati ai valori basali [50]. Questi risultati sono stati confermati in un successivo studio condotto in 6 pazienti in CAPD che hanno assunto il sulodexide per via orale [51]. Nello studio, della durata di 5 mesi, il sulodexide è stato somministrato ad un dosaggio mensilmente crescente (da 50 mg il primo mese a 125 mg il quinto mese), mostrando un effetto dose-dipendente senza raggiungere un plateau per quanto concerne il trasporto peritoneale di urea e creatinina. In entrambi gli studi [50, 51] non sono stati osservati eventi avversi. Un più recente studio ha valutato gli effetti sulla funzione di cellule mesoteliali umane, del dialisato ottenuto da 7 pazienti in CAPD dopo lo scambio notturno con sacca a base di glucosio 1.5%, addizionata o meno con sulodexide al dosaggio di 0.5 LRU/ml [52]. L'aggiunta di sulodexide è risultata associarsi a ridotta generazione intracellulare di radicali liberi, ridotta espressione genica e secrezione di IL-6, TGF-beta, VEGF, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) e vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), e a minore sintesi di collagene [52].

Eparina a basso peso molecolare e sodio citrato

Due studi randomizzati sono stati condotti in pazienti in DP per valutare gli effetti della somministrazione intraperitoneale una volta al giorno di eparina a basso peso molecolare. Lo studio danese ha mostrato che la tinzeeparina riduce la concentrazione locale e sistemica di markers dell'infiammazione, aumenta l'UF e riduce la permeabilità peritoneale ai piccoli soluti [53]. Al contrario, lo studio condotto in Spagna non ha osservato effetti favorevoli della berniparina su UF o trasporto della creatinina, pur se l'UF è migliorata nei pazienti con franca insufficienza ultrafiltrativa [54]. I risultati discordanti possono essere legati a rilevanti differenze nel disegno dei 2 studi e non precludono un possibile uso dell'eparina come additivo nei pazienti in DP [2]. In linea con questi studi, Braide et al. hanno valutato l'impiego del sodio citrato quale additivo anti-infiammatorio nelle soluzioni di DP [55]. Il sodio citrato, chelando gli ioni calcio, ne blocca le interazioni con diversi sistemi calcio-dipendenti come coagulazione e complemento. Nello studio cross-over di Braide [55] sono stati comparati gli effetti di un singolo scambio con una soluzione a bassi GDPs con tampone lattato e glucosio al 2.5% (Gambrosol trio), addizionata o meno con citrato 5 mM/L. L'aggiunta del citrato è risultata associarsi ad un aumento dell'UF peritoneale e della clearance dei piccoli soluti, con minimi effetti sul metabolismo del calcio e dell'equilibrio acido-base. Restano ancora da definire gli effetti di un uso prolungato del sodio citrato nelle soluzioni di DP e i precisi meccanismi d'azione dell'additivo sui processi di trasporto peritoneale.

Idrogeno molecolare

Un altro composto valutato come possibile additivo alla soluzione di DP per migliorarne la biocompatibilità è l'idrogeno molecolare (H₂), che ha un'azione biologica quale molecola anti-ossidante e anti-infiammatoria [56]. In vari modelli animali, l'H₂ disciolto in acqua e somministrato per via orale o intraperitoneale è risultato in grado di ridurre significativamente il danno ossidativo

e infiammatorio regolando l'espressione di numerose molecole [57]. In 6 pazienti in CAPD, campioni ematici e di liquido effluente ottenuti dopo peritoneal equilibration test (PET) con la soluzione standard o con la soluzione arricchita in H₂ hanno documentato con quest'ultima una significativa riduzione dello stress ossidativo a livello sia peritoneale che sistemico in assenza di eventi avversi [58]. In un successivo studio nel modello sperimentale di DP nel ratto, l'uso per 10 giorni di una soluzione con glucosio al 2.5% contenente H₂ disciolto (400 parti per miliardo) ha preservato l'integrità delle cellule mesoteliali e della membrana peritoneale in confronto alla stessa soluzione non addizionata [59]. Più recentemente, nel modello di topo con fibrosi peritoneale indotta dal glucosio ad elevata concentrazione, il trattamento con un dialisato arricchito con H₂ ha inibito la progressione della fibrosi attraverso l'eliminazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) intracellulari e l'inibizione della via PTEN/AKT/mTOR [60]. Queste osservazioni suggeriscono la necessità di futuri studi clinici atti a valutare efficacia e sicurezza dell'impiego di H₂ disciolto nella soluzione di DP.

Inibizione del trasportatore del glucosio sodio-dipendente di tipo 2

Una ulteriore strategia per preservare struttura e funzioni peritoneali può essere rappresentata dall'impiego nella soluzione di inibitori del trasportatore del glucosio sodio-dipendente di tipo 2 (SGLT2), presente nelle cellule mesoteliali di ratto, topo e uomo [61]. L'inibizione di SGLT2 ha mostrato proprietà anti-fibrotiche a livello renale, epatico e cardiaco [62, 63]. In modelli animali di topo, il trattamento per 5 settimane con una soluzione al 4.25% di glucosio e tampone lattato addizionata con dapagliflozina (1 mg/kg peso corporeo), ha indotto minori alterazioni fibrotiche e angiogeniche con miglioramento dell'UF in confronto a medesime soluzioni non supplementate [61]. In un analogo modello sperimentale, l'impiego per 4 settimane di empagliflozina (6 mg/kg peso corporeo) nella soluzione al 4.25% di glucosio ha mostrato un effetto protettivo sullo sviluppo della fibrosi peritoneale, attraverso la soppressione del signaling TGF-beta/Smad [64].

Cloruro di litio

Infine, segnaliamo un recentissimo studio in cui l'aggiunta di cloruro di litio a soluzioni di glucosio per la dialisi peritoneale riduceva in modelli *in vitro* ed *in vivo* l'apoptosi, la fibrosi della membrana peritoneale e l'angiogenesi [65]. L'azione del cloruro di litio sembrerebbe essere di natura pleiotropica comprendente la regolazione di alcuni meccanismi intra-mesoteliali chinasi-dipendenti, come la glicogeno sintasi chinasi 3 e la proteina chinasi 2 attivata dalla MAP-chinasi. Il potenziale utilizzo e/o riposizionamento di un farmaco utilizzato come antidepressivo e potenzialmente nefrotossico pone sicuramente qualche dubbio sui potenziali effetti collaterali sul sistema nervoso centrale e sulla funzionalità renale residua di pazienti in DP esposti per via peritoneale al cloruro di litio.

Impiego di agenti osmo-metabolici con marcata riduzione del glucosio

Le attuali evidenze derivanti dagli studi effettuati e dalle esperienze con le soluzioni attualmente disponibili che consentono un risparmio di glucosio (icodestrina, aminoacidi) indicano che il futuro della DP dipende largamente dall'impiego di nuovi agenti osmotici, in grado di migliorare biocompatibilità, bilancio dei fluidi e, di non minore importanza, gli effetti metabolici della soluzione. L'approccio osmo-metabolico rappresenta una nuova strategia atta ad antagonizzare la tossicità associata all'elevato carico di glucosio, che si basa sull'impiego nella soluzione di osmo-metaboliti che possiedono favorevoli proprietà osmotiche e metaboliche, mantenendo una minima quantità di glucosio [14]. Tale approccio può consentire un risparmio del glucosio di tipo bioattivo, riducendone il carico peritoneale senza compromettere l'UF e mitigandone gli sfavorevoli effetti metabolici sistemici [14].

L-carnitina (LC) e xilitolo rappresentano due esempi di composti osmo-metabolici. La LC è un composto naturale essenziale per l'ossidazione degli acidi grassi a livello mitocondriale [66]. Lo xilitolo, un composto anch'esso molto diffuso in natura, è un importante intermedio del metabolismo epatico legato al ciclo dell'acido glucuronico-xilulosio a sua volta intimamente connesso con la via dei pentosi fosfati [67]. LC e xilitolo hanno un peso molecolare simile al glucosio, elevata solubilità in acqua e stabilità chimica in soluzioni acquose, nonché proprietà osmotiche, il che le rende utilizzabili nel liquido di DP [14]. Evidenze da diversi modelli sperimentali hanno inoltre mostrato un migliore profilo di biocompatibilità di soluzioni contenenti LC o xilitolo rispetto a soluzioni a base di glucosio [2].

Diversi studi clinici hanno mostrato sicurezza e tollerabilità dell'impiego di LC nel liquido di DP [68]. LC supplementata nella soluzione notturna di pazienti in CAPD ha dimostrato efficacia nel favorire l'UF peritoneale [69]. Inoltre, in uno studio multicentrico randomizzato l'uso per 4 mesi di soluzioni addizionate con LC (2 grammi in ciascuna sacca negli scambi diurni) in pazienti in CAPD è risultato associarsi ad un significativo miglioramento dell'insulino-resistenza [70], un riconosciuto fattore di rischio cardiovascolare [71]. Tale favorevole azione sul metabolismo glucidico è ascrivibile al raggiungimento di livelli sovrafisiologici (ma sicuri) di LC, quali quelli ottenuti nello studio [70], in grado di modulare i livelli nei mitocondri di acetil-coenzima A, un metabolita chiave che influenza sia l'utilizzo del glucosio nei muscoli sia la produzione epatica di glucosio [72]. È interessante notare anche che l'uso delle soluzioni con LC per 4 mesi ha consentito di mantenere la diuresi residua, a differenza della riduzione osservata nel gruppo di controllo trattato con soluzioni non supplementate [70].

L'esperienza clinica con lo xilitolo fa riferimento ad uno studio ormai datato, in cui 6 pazienti in CAPD con diabete insulino-dipendente mal controllato sono stati trattati con soluzioni esclusivamente a base di xilitolo in sostituzione del glucosio: 1.5% nei 3 scambi diurni, 3% nello scambio lungo [73]. Dopo un follow-up di 5 mesi, l'impiego di tale regime dialitico si è dimostrato sicuro e tollerato, con mantenimento del bilancio dei liquidi e con un significativo miglioramento del controllo glicemico, attestato dalla riduzione dell'emoglobina glicata e del 50% circa della necessità insulinica. Gli effetti positivi sull'omeostasi glucidica sono solo in parte attribuibili alla sostituzione del glucosio con lo xilitolo, poiché quest'ultimo ha un basso indice glicemico, inibisce la produzione epatica di glucosio e ha un minor effetto di stimolo sulla secrezione di insulina rispetto al glucosio [74].

In base alle osservazioni finora descritte, sono state recentemente prodotte soluzioni contenenti LC e xilitolo, allo scopo di ottenere una favorevole azione sinergica dei due agenti osmo-metabolici. Nel primo lavoro sperimentale sono stati valutati gli effetti di una soluzione per DP con LC, xilitolo e piccole quantità di glucosio su cellule endoteliali umane ottenute dal cordone ombelicale di gestanti sane o con diabete gestazionale, una condizione caratterizzata da un processo infiammatorio simile a quello dell'uremia [75]. Rispetto a quanto osservato con una soluzione a pH neutro e bassi GDPs, in entrambi i tipi cellulari la soluzione sperimentale ha indotto una migliore sopravvivenza delle cellule, una riduzione dello stress nitro-ossidativo e nessun effetto pro-infiammatorio. Da notare come la presenza di piccole quantità di glucosio non sia risultata associarsi a effetti sfavorevoli nella formulazione della soluzione sperimentale, così che può essere mantenuta per sfruttare le capacità ultrafiltrative del glucosio [75].

Infiammazione, angiogenesi e transizione epitelio (o mesotelio) -mesenchima sono i complessi processi tra loro interconnessi che portano alla fibrosi peritoneale nel lungo termine della DP. Studi sperimentali piuttosto recenti hanno mostrato la capacità di antagonizzare tali processi da parte di soluzioni con LC, xilitolo e piccole quantità di glucosio. Piccapane et al. hanno esaminato gli effetti di tali soluzioni su cellule mesoteliali umane confrontandoli a quelli di numerose altre soluzioni per DP (standard, "biocompatibili", con icodestrina o aminoacidi) [76]. In questo modello di studio, le

cellule sono state esposte alle soluzioni solo sul lato apicale, mimando in tal modo ciò che avviene *in vivo* durante uno scambio peritoneale. L'uso delle soluzioni sperimentali, rispetto alle altre soluzioni testate, si è associato a: maggiore vitalità cellulare e conservazione dell'integrità dello strato delle cellule mesoteliali; limitata capacità di attivare l'infiammasoma delle cellule mantenendone così una appropriata omeostasi, come evidenziato dall'analisi di un pannello costituito da 27 citochine, chemochine e fattori di crescita; migliore capacità di preservare l'integrità delle giunzioni strette nei monostrati mesoteliali e di prevenire la caduta della resistenza elettrica transepiteliale, antagonizzando in tal modo l'attivazione della transizione epitelio-mesenchimale in cui le cellule mesoteliali acquisiscono un fenotipo simil-fibroblasto con proprietà invasive e fibrogeniche [77].

Un lieve effetto pro-angiogenico e pro-infiammatorio di soluzioni con LC e xilitolo in confronto alla più marcata azione pro-angiogenica e pro-infiammatoria di soluzioni di glucosio con bassi GDPs, è stato confermato in differenti linee cellulari umane endoteliali e mesoteliali [78]. Le cellule esposte alla formulazione sperimentale hanno mostrato una maggiore vitalità e integrità di membrana (permeabilità, fenotipo) rispetto agli effetti cellulari di soluzioni "biocompatibili". Inoltre, il trattamento con soluzioni contenenti LC e xilitolo ha indotto una significativa riduzione dell'espressione genica di TGF-beta e non ha attivato i processi di transizione mesotelio-mesenchima o endotelio/mesenchima, il che ne suggerisce un ulteriore contributo nel ridurre la fibrosi peritoneale [78].

Due studi clinici sono stati progettati per valutare tollerabilità, sicurezza ed efficacia *in vivo* delle nuove soluzioni con agenti osmo-metabolici in pazienti in CAPD. Lo studio FIRST (efficacy and saFety assessments of a peritoneal dialysis solution containing glucose, xylitol and L-caRnitine compared to standard PD SoluTions in CAPD; NCT 04001036) è uno studio di fase 2, prospettico in aperto, attualmente in corso; lo studio ELIXIR (a study to EvaLuate the efficacy and safety of Xilocore, a glucose sparing expeRimental solution for PD; NCT 03994471) è uno studio internazionale randomizzato, controllato, della durata prevista di 6 mesi di trattamento, in avanzata fase di realizzazione.

L'andamento dello studio FIRST è stato fortemente ostacolato dalla pandemia COVID-19 e relative conseguenze. Lo studio prevede l'impiego di soluzioni con LC, xilitolo e basso glucosio per 4 settimane, con valutazione comparativa con le 4 settimane precedenti e le 4 successive, in due gruppi di pazienti in CAPD: gruppo A, trattati con un solo scambio notturno con glucosio 2.5%, e gruppo B, trattati negli scambi diurni con glucosio 1.5% e icodestrina nello scambio notturno. Nelle 4 settimane di trattamento attivo, in sostituzione delle soluzioni routinariamente impiegate, i pazienti del gruppo A hanno ricevuto la soluzione IPX15, quelli del gruppo B la soluzione IPX07. La composizione delle due soluzioni sperimentali è riportata nella Tabella 2 ed è stata realizzata conformemente alle evidenze ottenute dagli studi sperimentali sopra descritti.

	IPX15	IPX07
Xylitolo (%)	1.5	0.7
L-carnitina (%)	0.02	0.02
Glucosio (%)	0.5	0.5
Sodio (mmol/l)	134	134
Calcio (mmol/l)	1.75	1.75
Magnesio (mmol/l)	0.5	0.5
Cloro (mmol/l)	103.5	103.5
Lattato (mmol/l)	35	35
pH	5.5	5.5

Tabella 2: Composizione delle soluzioni sperimentali nello studio FIRST [79]

Sono stati recentemente pubblicati i primi dati dello studio, ottenuti nei pazienti del Centro di Chieti [79]. Trattasi di 6 pazienti del gruppo A e 4 del gruppo B. In tutti i pazienti, l'uso delle soluzioni sperimentali è risultato sicuro e ben tollerato. L'efficacia della depurazione/rimozione delle piccole molecole valutata come clearance della creatinina e Kt/V dell'urea ha mostrato un lieve incremento al termine del periodo di intervento, così come la funzione renale residua. Il trasporto peritoneale valutato con PET standard ha mostrato un trend per la creatinina simile al Kt/V con stabilità del glucosio: ciò suggerisce una migliorata clearance peritoneale per i piccoli soluti senza incremento dell'assorbimento di glucosio. Diuresi giornaliera e UF peritoneale si sono mantenute stabili [79]. Questi interessanti risultati indicano una non inferiorità delle soluzioni contenenti LC e xilitolo rispetto alle soluzioni standard per quanto concerne adeguatezza e trasporto peritoneale, ma sono ovviamente preliminari e necessitano di ulteriori conferme.

Conclusioni

In DP, vi è la assoluta necessità di soluzioni più biocompatibili nonché efficaci, per migliorare l'outcome clinico del paziente e la sopravvivenza della tecnica dialitica. Appare altresì necessaria l'identificazione di nuovi biomarcatori indicativi dello stato di salute e del trasporto del peritoneo, nonché dei processi patologici in corso, quali strumenti di guida nel personalizzare gli interventi nei pazienti in DP a rischio di complicanze. Al riguardo l'analisi proteomica del liquido di dialisi effluente potrebbe essere di notevole contributo [80]. Attualmente sono in fase di validazione clinica nuove soluzioni per DP basate su approcci differenti, che si sono dimostrate sicure e ben tollerate nel breve e medio termine. I promettenti risultati ottenuti necessitano ora di adeguati studi a lungo termine, che potranno meglio definire il ruolo delle nuove soluzioni nella pratica clinica quotidiana.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartosova M, Schmitt CP. Biocompatible peritoneal dialysis: The target is still way off. *Front Physiol* 2019; 9:9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01853>
2. Bonomini M, Masola V, Procino G, Zammit V, Divino-Filho JC, Arduini A, Gambaro G. How to improve the biocompatibility of peritoneal dialysis solutions (without jeopardizing the patient's health). *Int J Mol Sci* 2021; 22:7955. <https://doi.org/10.3390/ijms22157955>
3. Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russell LH, Naish PF, Russell GI. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? *Kidney Int* 1998; 54:2207-2217. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00180.x>
4. Williams JD, Craig KJ, von Ruhland C, Topley N, Williams GT, for the Biopsy Registry Study Group. The natural course of peritoneal membrane biology during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2003; 88:S43-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.08805.x>
5. Balzer MS. Molecular pathways in peritoneal fibrosis. *Cell Signal* 2020; 75:109778. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109778>
6. Krediet RT, Struijk DG. Peritoneal changes in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9:419-429. <https://doi.org/10.1038/nrnep.h.2013.99>
7. Schmitt CP, Aufricht C. Is there such a thing as biocompatible peritoneal dialysis fluid? *Pediatric Nephrol* 2016; 32:1835-1843. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3461-y>
8. Szeto CC, Johnson DW. Low GDP solution and glucose-sparing strategies for peritoneal dialysis. *Semin Nephrol* 2017; 37:30-42. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.10.005>
9. Htay H, Johnson DW, Wiggins KJ, Badve SV, Craig JC, Strippoli GFM, Cho Y. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10:CD007554. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007554.pub3>
10. Lee HY, Choi HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, Kim YH, Kim Y-R, Kim DJ, Kim YS, Kim MJ, Shin SK. Changing prescribing practice in CAPD patients in Korea: Increased utilization of low GDP solutions improves patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2893-2899. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl393>
11. Lichodziejewska-Niemierko M, Chmielewski M, Dudziak M, Ryta A, Rutkowski B. Hydration status of patients dialyzed with biocompatible peritoneal dialysis fluids. *Perit Dial Int* 2016; 36:257-261. <https://doi.org/10.3747/pdi.2015.00009>
12. Schaefer B, Bartosova M, Macher-Goeppinger S, Sallay P, Vörös P, et al. Neutral pH and low-glucose degradation product dialysis fluids induce major early alterations of the peritoneal membrane in children on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2018; 94:419-429. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.022>
13. Sugiyama N, Tawada M, Sun T, Suzuki Y, Kinashi H, Yamaguchi M, Katsuno T, Aten J, Vlahu CA, van Kuppevelt TH, Takei Y, Ishimoto T, Maruyama S, Mizuno M, Ito Y. Low-GDP, pH-neutral solutions preserve peritoneal endothelial glycocalyx during long-term peritoneal dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25:1035-1046. <https://doi.org/10.1007/s10157-021-02078-9>
14. Bonomini M, Zammit V, Divino-Filho J-C, Davies SJ, Di Liberato L, Arduini A, Lambie M. The osmo-metabolic approach: a novel and tantalizing glucose-sparing strategy in peritoneal dialysis. *J Nephrol* 2021; 34:503-519. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00804-2>
15. Wang IK, Lin CL, Chen HC; Lin SY, Chang CT, Yen TH, Sung FC. Risk of new-onset diabetes in end-stage renal disease patients undergoing dialysis: Analysis from registry data of Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 33:670-675. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx250>
16. Lambie M, Bonomini M, Davies SJ, Accili D, Arduini A, Zammit V. Insulin resistance in cardiovascular disease, uremia, and peritoneal dialysis. *Trends Endocrinol Metab* 2021; 32(9):721-730. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.06.001>
17. Wang Z, Yu D, Cai Y, Ma S, Zhao B, Zhao Z, Simmons D. Dialysate glucose response phenotypes during peritoneal equilibration test and their association with cardiovascular death: A cohort study. *Medicine* 2020; 99: e20447. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020447>
18. Dousdampanis P, Musso C, Trigka K. Icodextrin and peritoneal dialysis: advantages and new applications. *Int Urol Nephrol* 2017; 50:495-500. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1647-2>
19. Goossen K, Becker M, Marshall MR, Bühn S, Breuing J, Firanek CA, et al. Icodextrin versus glucose solutions for the once-daily long dwell in peritoneal dialysis: an enriched systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2020; 75:830-846. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.004>
20. Moriishi M, Kawanishi H. Icodextrin and intraperitoneal inflammation. *Perit Dial Int* 2008; 28:96-100. <https://doi.org/10.1177/089686080802803s19>
21. Velloso MSS, Otoni A, Sabino A, de Castro WV, Pinto SWL, Marinho MAS, Rios DRA.

- Peritoneal dialysis and inflammation. *Clin Chim Acta* 2014; 430:109-114.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.12.003>
22. Yamaguchi N, Miyamoto K, Murata T, Ishikawa E, Horiuchi T. Newly developed neutralized pH icodextrin dialysis fluid: nonclinical evaluation. *Artif Organs* 2016; 40:E158-E166.
<https://doi.org/10.1111/aor.12783>
 23. Higuchi C, Kuriyama J, Sakura H. Effect of neutral pH icodextrin peritoneal dialysis fluid on mesothelial cells. *Ther Apher Dial* 2018; 22:656-661. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12711>
 24. Asola M, Virtanen K, Någren K, Helin S, Taittonen M, Kastarinen H, Anderstam B, Knuuti J, Metsärinne K, Nuutila P. Amino-acid-based peritoneal dialysis solution improves amino-acid transport into skeletal muscle. *Kidney Int* 2008; 73:S131-S136.
<https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002614>
 25. Canepa A, Carrea A, Menoni S, Verrina E, Trivelli A, Gusmano R, Perfumo F. Acute effects of simultaneous intraperitoneal infusion of glucose and amino acids. *Kidney Int* 2001; 59:1967-1973. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590051967.x>
 26. Holmes CJ. Glucotoxicity in peritoneal dialysis—Solutions for the solution! *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14:269-278.
<https://doi.org/10.1053/j.ackd.2007.03.009>
 27. Gokal R. Osmotic agents in peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 1990; 85:126-133.
<https://doi.org/10.1159/000419072>
 28. Matthys E, Dolkart R, Lameire N. Potential hazards of glycerol dialysate in diabetic CAPD patients. *Perit Dial Int* 1987; 7:16-19.
<https://doi.org/10.1177/089686088700700105>
 29. Van Biesen W, Boer W, De Greve B, Dequidt C, Vijt D, Faict D, Lameire N. A randomized clinical trial with a 0.6% amino acid/1.4% glycerol peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2004; 24:222-230.
<https://doi.org/10.1177/089686080402400304>
 30. de Graaff M, Zegwaard AH, Zweers MM, Vlijm A, de Waart DR, Vandemaele F, Struijk DG, Krediet RT. The effects of a dialysis solution with a combination of glycerol/amino acids/dextrose on the peritoneal membrane in chronic renal failure. *Perit Dial Int* 2010; 30(2):192-200.
<https://doi.org/10.3747/pdi.2008.00159>
 31. van Westrhenen R, Vlijm A, Hiralall JK, Krediet RT. Experimental study on long-term exposure to a biocompatible, hypertonic, pyruvate-buffered dialysis solution. *Perit Dial Int* 2008; 28(S5):S43-S47.
<https://doi.org/10.1177/089686080802805S09>
 32. van Westrhenen R, Zweers MM, Kunne C, de Waart DR, van der Wal AC, Krediet RT. A pyruvate-buffered dialysis fluid induces less peritoneal angiogenesis and fibrosis than a conventional solution. *Perit Dial Int* 2008; 28:487-496.
<https://doi.org/10.1177/089686080802800512>
 33. Kao KK, Fink MP. The biochemical basis for the anti-inflammatory and cytoprotective actions of ethyl pyruvate and related compounds. *Biochem Pharmacol* 2010; 80:151-159.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.03.007>
 34. Nishimura H, Ikehara O, Naito T, Higuchi C, Sanaka T. Evaluation of taurine as an osmotic agent for peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2009; 29:204-216.
<https://doi.org/10.1177/089686080902900216>
 35. Suliman ME, Barany P, Filho JCD, Lindholm B, Bergström J. Accumulation of taurine in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:528-529.
<https://doi.org/10.1093/ndt/17.3.528>
 36. Kainthan RK, Muliawan EB, Hatzikiriakos SG, Brooks DE. Synthesis, characterization, and viscoelastic properties of high molecular weight hyperbranched polyglycerols. *Macromolecules* 2006; 39:7708-7717.
<https://doi.org/10.1021/ma0613483>
 37. Mendelson AA, Guan Q, Chafeeva I, da Roza GA, Kizhakkedathu JN, Du C. Hyperbranched polyglycerol is an efficacious and biocompatible novel osmotic agent in a rodent model of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2013; 33:15-27.
<https://doi.org/10.3747/pdi.2012.00148>
 38. Du C, Mendelson AA, Guan Q, Dairi G, Chafeeva I, da Roza G, Kizhakkedathu JN. Hyperbranched polyglycerol is superior to glucose for long-term preservation of peritoneal membrane in a rat model of chronic peritoneal dialysis. *J Transl Med* 2016; 14:338.
<https://doi.org/10.1186/s12967-016-1098-z>
 39. La Han B, Guan Q, Chafeeva I, Mendelson AA, da Roza G, Liggins R, Kizhakkedathu JN, Du C. Peritoneal and systemic responses of obese type II diabetic rats to chronic exposure to a hyperbranched polyglycerol-based dialysis solution. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123:494-503.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.13038>
 40. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr* 2008; 138:2025S-2031S.
 41. Bender TO, Bohm M, Kratochwill K, Vargha R, Riesenhuber A, Witowski J, Jörres A, Wieslander A, Aufricht C. Peritoneal dialysis fluids can alter HSP expression in human peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1046-1052.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfq484>
 42. Kratochwill K, Boehm M, Herzog R, Lichtenauer AM, Salzer E, Lechner M, Kuster L, Bergmeister K, Rizzi A, Mayer B, Aufricht C. Alanyl-glutamine dipeptide restores the cytoprotective stress proteome of mesothelial cells exposed to peritoneal dialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:937-946.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfr459>
 43. Ferrantelli E, Liappas G, Cuenca MC, Keuning ED, Foster TL, Vervloet MG, Lopéz-Cabrera M, Beelen RHJ. The dipeptide alanyl-glutamine

- ameliorates peritoneal fibrosis and attenuates IL-17 dependent pathways during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2016; 89:625-635. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.005>
44. Herzog R, Bartosova M, Tarantino S, Wagner A, Unterwurzacher M, et al. Peritoneal dialysis fluid supplementation with alanyl-glutamine attenuates conventional dialysis fluid-mediated endothelial cell injury by restoring perturbed cytoprotective responses. *Biomolecules* 2020; 10:1678. <https://doi.org/10.3390/biom10121678>
 45. Bartosova M, Herzog R, Ridinger D, Levai E, Jenei H, Zhang C, González Mateo GT, et al. Alanyl-Glutamine restores tight junction organization after disruption by a conventional peritoneal dialysis fluid. *Biomolecules* 2020; 10:1178. <https://doi.org/10.3390/biom10081178>
 46. Kratochwill K, Boehm M, Herzog R, Gruber K, Lichtenauer AM, Kuster L, Csaicsich D, Gleiss A, Alper SL, Aufricht C, Vychytil A. Addition of alanyl-glutamine to dialysis fluid restores peritoneal cellular stress responses: a first-in-man trial. *PLoS One* 2016; 11:e0165045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165045>
 47. Herzog R, Kuster L, Becker J, Gluexam T, Pils D, Spittler A, Bhasin MK, Alper SL, Vychytil A, Aufricht C, Kratochwill K. Functional and transcriptomic characterization of peritoneal immune-modulation by addition of alanyl-glutamine to dialysis fluid. *Sci Rep* 2017; 7:6229. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05872-2>
 48. Vychytil A, Herzog R, Probst P, Ribitsch W, Lhotta K, Machold-Fabrizii V, Wiesholzer M, et al. A randomized-controlled trial of alanyl-glutamine supplementation in peritoneal dialysis fluid to assess impact on biomarkers of peritoneal health. *Kidney Int* 2018; 94:1227-1237. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.031>
 49. Wiesenhofer FM, Herzog R, Boehm M, Wagner A, Unterwurzacher M, Kasper DC, Alper SL, Vychytil A, Aufricht C, Kratochwill K. Targeted metabolomic profiling of peritoneal dialysis effluents shows anti-oxidative capacity of alanyl-glutamine. *Front Physiol* 2019; 9:1961. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01961>
 50. Bazzato G, Fracasso A, Gambaro G, Baggio B. Use of glycosaminoglycans to increase efficiency of long-term continuous peritoneal dialysis. *Lancet* 1995; 346:740-741. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91506-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91506-0)
 51. Fracasso A, Baggio B, Masiero M, Bonfante L, Bazzato G, Feriani M, Gambaro G. Effect of oral treatment with the glycosaminoglycan sulodexide on peritoneal transport in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2003; 23(6):595-598. <https://doi.org/10.1177/089686080302300615>
 52. Misian M, Baum E, Breborowicz A. Sulodexide modulates the dialysate effect of the peritoneal mesothelium. *J Physiol Pharmacol* 2019; 70(6):979-984. <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.15>
 53. Sjøland JA, Pedersen RS, Jespersen J, Gram J. Intraperitoneal heparin reduces peritoneal permeability and increases ultrafiltration in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1264-1268. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh065>
 54. Del Peso G, Bajo MA, Perez Fontán M, Martínez J, Marrón B, Selgas R. on behalf of the Group of Study on "Bemidextrin". Effect of self-administered intraperitoneal Bemiparin on peritoneal transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients with membrane dysfunction. A randomized, multi-centre open clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:2051-2058. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr546>
 55. Braide M, Haraldsson B, Persson U. Citrate supplementation of PD fluid: Effects on net ultrafiltration and clearance of small molecules in single dwells. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:286-292. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn452>
 56. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K-I, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007; 13:688-694. <https://doi.org/10.1038/nm1577>
 57. Ichihara M, Sobue S, Ito M, Hirayama M, Ohno K. Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen-comprehensive review of 321 original articles. *Med Gas Res* 2015; 5:1-21. <https://doi.org/10.1186/s13618-015-0035-1>
 58. Terawaki H, Hayashi Y, Zhu WJ, Matsuyama Y, Terada T, Kabayama S, Watanabe T, Era S, Sato B, Nakayama M. Transperitoneal administration of dissolved hydrogen for peritoneal dialysis patients: A novel approach to suppress oxidative stress in the peritoneal cavity. *Med Gas Res* 2013; 3:1-7. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-3-14>
 59. Nakayama M, Zhu WJ, Watanabe K, Gibo A, Sherif AM, Kabayama S, Ito S. Dissolved molecular hydrogen (H₂) in Peritoneal Dialysis (PD) solutions preserves mesothelial cells and peritoneal membrane integrity. *BMC Nephrol* 2017; 18:1-9. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0741-0>
 60. Lu H, Chen W, Liu W, Si Y, Zhao T, Lai X, Kang Z, Sun X, Guo Z. Molecular hydrogen regulates PTEN-AKT-mTOR signalling via ROS to alleviate peritoneal dialysis-related peritoneal fibrosis. *FASEB J* 2020; 34:4134-4146. <https://doi.org/10.1096/fj.201901981R>
 61. Balzer MS, Rong S, Nordlohne J, Zemtsovski JD, Schmidt S, Stapel B, Bartosova M, von Vietinghoff S, Haller H, Schmitt CP, Shushakova N. SGLT2 inhibition by intraperitoneal dapagliflozin mitigates peritoneal fibrosis and ultrafiltration failure in a mouse model of chronic peritoneal exposure to

- high-glucose dialysate. *Biomolecules* 2020; 10:1573.
<https://doi.org/10.3390/biom10111573>
62. Tang L, Wu Y, Tian M, Sjöström CD, Johansson U, Peng XR, Smith DM, Huang Y. Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017; 313: E563-E576.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00086.2017>
 63. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, Xu L, Lu Y, Cheng Y, Li T, Yu X, Sun B, Chen L. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18:15. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0816-2>
 64. Shentu Y, Li Y, Xie S, Jiang H, Sun S, Lin R, Chen C, Bai Y, Zhang Y, Zheng C, Zhou Y. Empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 inhibitor, ameliorates peritoneal fibrosis via suppressing TGF- β /smad signaling. *Int Immunopharmacol* 2021; 93:107374.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107374>
 65. Herzog R, Sacnun JM, González-Mateo G, Bartosova M, Bialas K, Wagner A, Unterwurzacher M, et al. Lithium preserves peritoneal membrane integrity by suppressing mesothelial cell α B-crystallin. *Sci Transl Med* 2021; 13(608):eaaz9705.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz9705>
 66. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Cell Res* 2016; 1863:2422-2435.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.01.023>
 67. Wang YM, van Eys J. Nutritional significance of fructose and sugar alcohols. *Annu Rev Nutr* 1981; 1:437-475.
<https://doi.org/10.1146/annurev.nu.01.070181.002253>
 68. Bonomini M, Di Liberato L, Zammit V, Arduini A. Current opinion on usage of L-carnitine in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Molecules* 2019; 24:3449.
<https://doi.org/10.3390/molecules24193449>
 69. Bonomini M, Pandolfi A, Di Liberato L, Di Silvestre S, Cnops Y, Di Tomo P, D'arezzo M, Monaco MP, Giardinelli A, Di Pietro N, Devuyst O, Arduini A. L-carnitine is an osmotic agent suitable for peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2011; 80:645-654.
<https://doi.org/10.1038/ki.2011.117>
 70. Bonomini M, Di Liberato L, Del Rosso G, Stingone A, Marinangeli G, Consoli A, Bertoli S, et al. Effect of an L-carnitine-containing peritoneal dialysate on insulin sensitivity in patients treated with CAPD: a 4-month, prospective, multicenter randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:929-938.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.04.007>
 71. Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2019; 13:1449-1455. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.023>
 72. Arduini A, Bonomini M, Savica V, Amato A, Zammit V. Carnitine in metabolic disease: Potential for pharmacological intervention. *Pharmacol Ther* 2008; 120:149-156.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.08.008>
 73. Bazzato G, Coli U, Landini S, Fracasso A, Morachiello P, Righetto F, Scanferla F, Onesti G. Xylitol as osmotic agent in CAPD: An alternative to glucose for uremic diabetic patients? *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 28:280-286.
 74. Woelnerhanssen BK, Cajacob L, Keller N, Doody A, Rehfeld JF, Drewe J, Peterli R, Beglinger C, Meyer-Gerspach AC. Gut hormone secretion, gastric emptying, and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* 2016; 310:E1053-E1061.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00037.2016>
 75. Bonomini M, Di Silvestre S, Di Tomo P, Di Pietro N, Mandatori D, Di Liberato L, Sirilli V, Chiarelli F, Indiveri C, Pandolfi A, Arduini A. Effect of peritoneal dialysis fluid containing osmo-metabolic agents on human endothelial cells. *Drug Des Dev Ther* 2016; 10:3925-3932.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S117078>
 76. Piccapane F, Bonomini M, Castellano G, Gerbino A, Carmosino M, Svelto M, Arduini A, Procino G. A novel formulation of glucose-sparing peritoneal dialysis solutions with L-carnitine improves biocompatibility on human mesothelial cells. *Int J Mol Sci* 2020; 22:123.
<https://doi.org/10.3390/ijms22010123>
 77. Selgas R, Bajo A, Jiménez-Heffernan JA, Sánchez-Tomero JA, Del Peso G, Aguilera A, López-Cabrera M. Epithelial-to-mesenchymal transition of the mesothelial cell its role in the response of the peritoneum to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:ii2-ii7.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfl183>
 78. Masola V, Bonomini M, Onisto M, Ferraro PM, Arduini A, Gambaro G. Biological effects of XyloCore, a glucose sparing PD solution, on mesothelial cells: focus on mesothelial-mesenchymal transition, inflammation and angiogenesis. *Nutrients* 2021; 13:2282.
<https://doi.org/10.3390/nu13072282>
 79. Rago C, Lombardi T, Di Fulvio G, Di Liberato L, Arduini A, Divino-Filho JC, Bonomini M. A new peritoneal dialysis solution containing L-carnitine and xylitol for patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: first clinical experience. *Toxins* 2021; 13:174.
<https://doi.org/10.3390/toxins13030174>
 80. Bonomini M, Borrás FE, Troya-Saborido M, Carreras-Planella L, Di Liberato L, Arduini A. Proteomic research in peritoneal dialysis. *Int J Mol Sci* 2020; 21:5489.
<https://doi.org/10.3390/ijms21155489>