

ORGANIZA:



VIII CONGRESO de la SOCIEDAD GALLEGA DE NEFROLOGÍA

29 de octubre de 2022

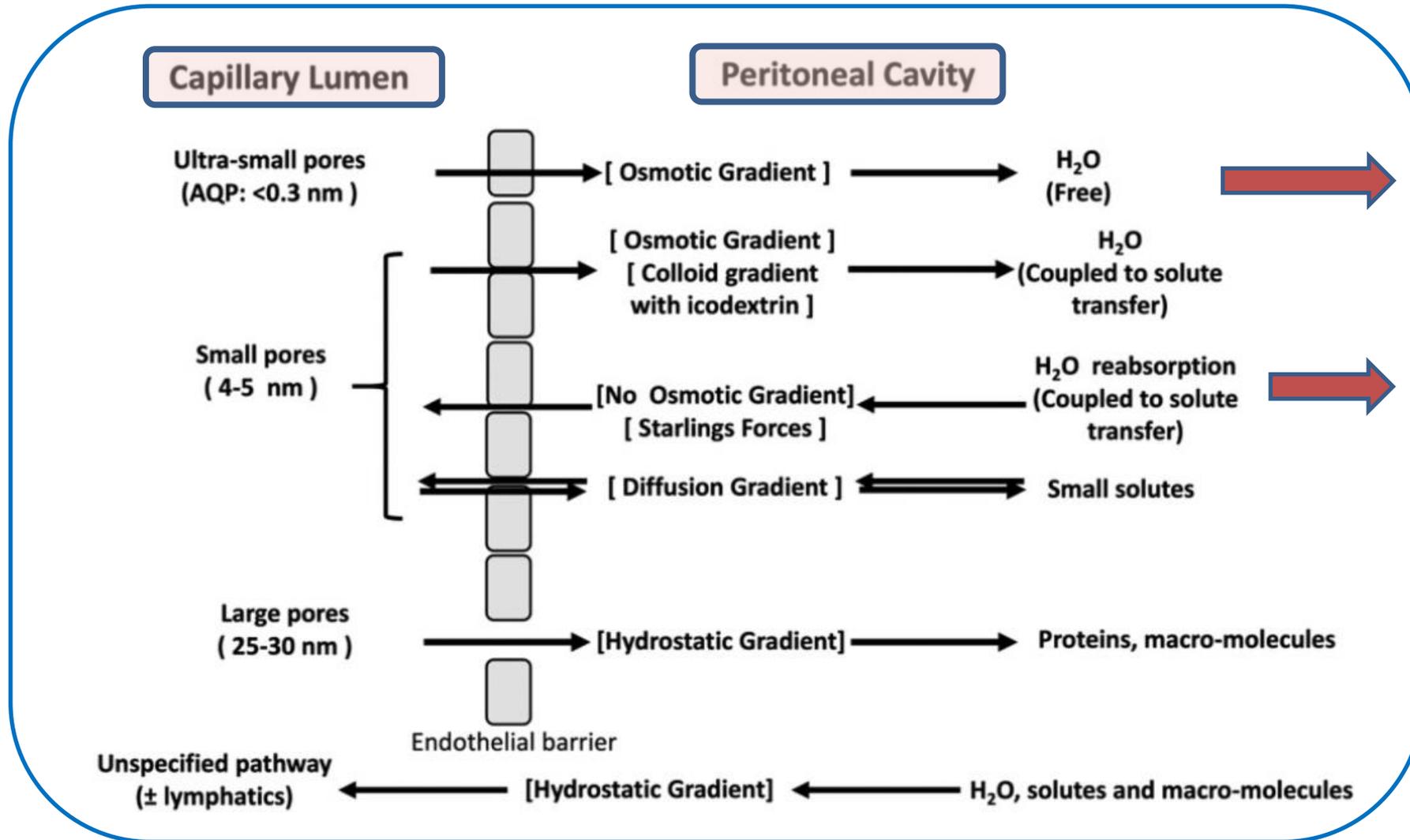
Avances en fisiopatología del fallo de membrana peritoneal

Gloria del Peso Gilsanz
Unidad Diálisis Domiciliaria
Hospital U. La Paz. Madrid

A CORUÑA

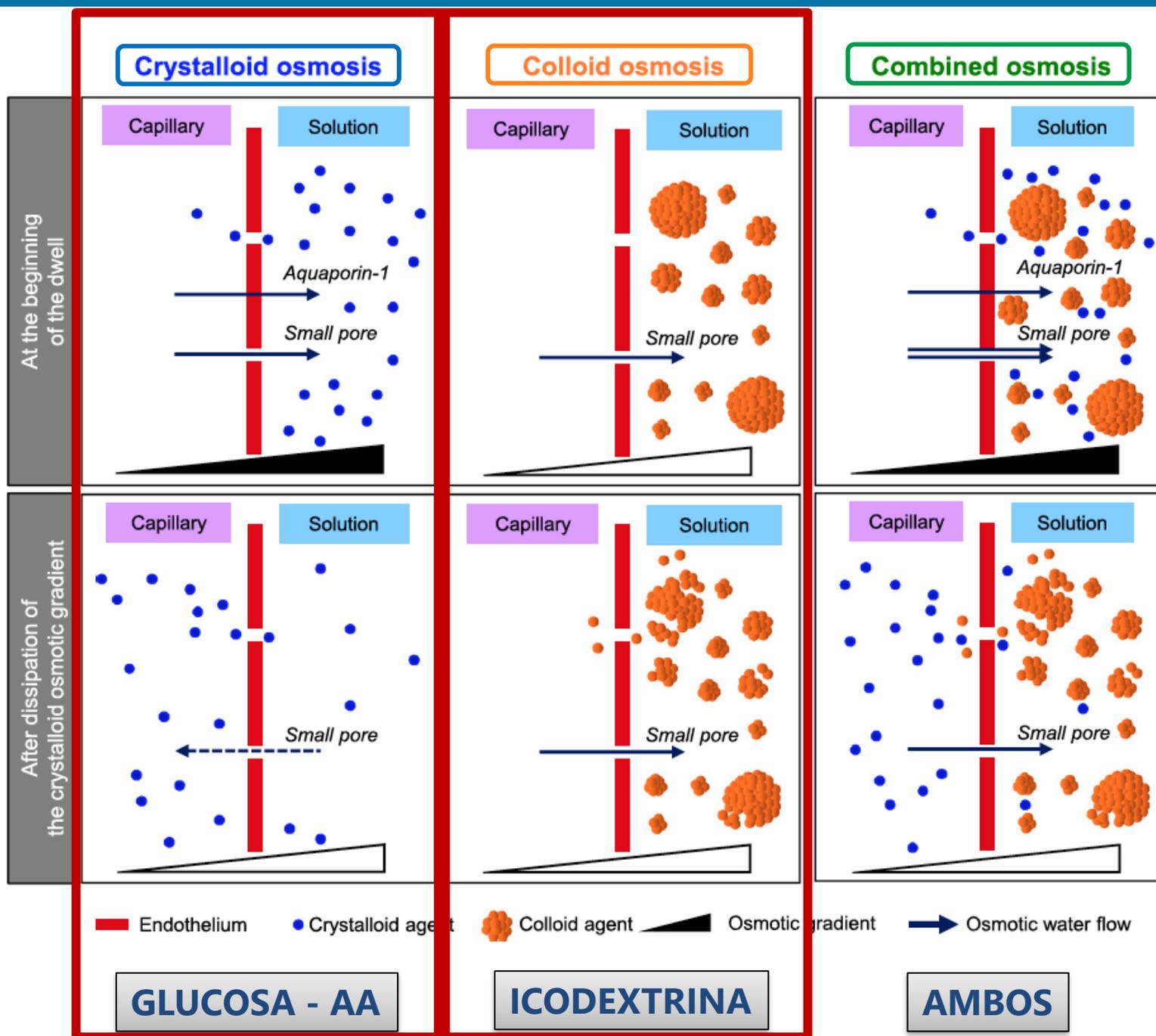
- El éxito de la diálisis peritoneal (DP) depende de adecuada ultrafiltración (UF).
- **Fallo de UF (FUF)** = UF neta < 400 ml tras 4h con glucosa 3.86%/4.25%.
- Es la alteración funcional más frecuente (30% pacientes DP > 4 años).
- Alt. morfológicas largo plazo: desmesotelización, fibrosis, VPH y depósitos AGE.
- Causas FUF: alta dosis glucosa, PDGs, lactato, infecciones...
- **¿Mecanismos fisiopatológicos del FUF?**

Modelo de los 3 Poros

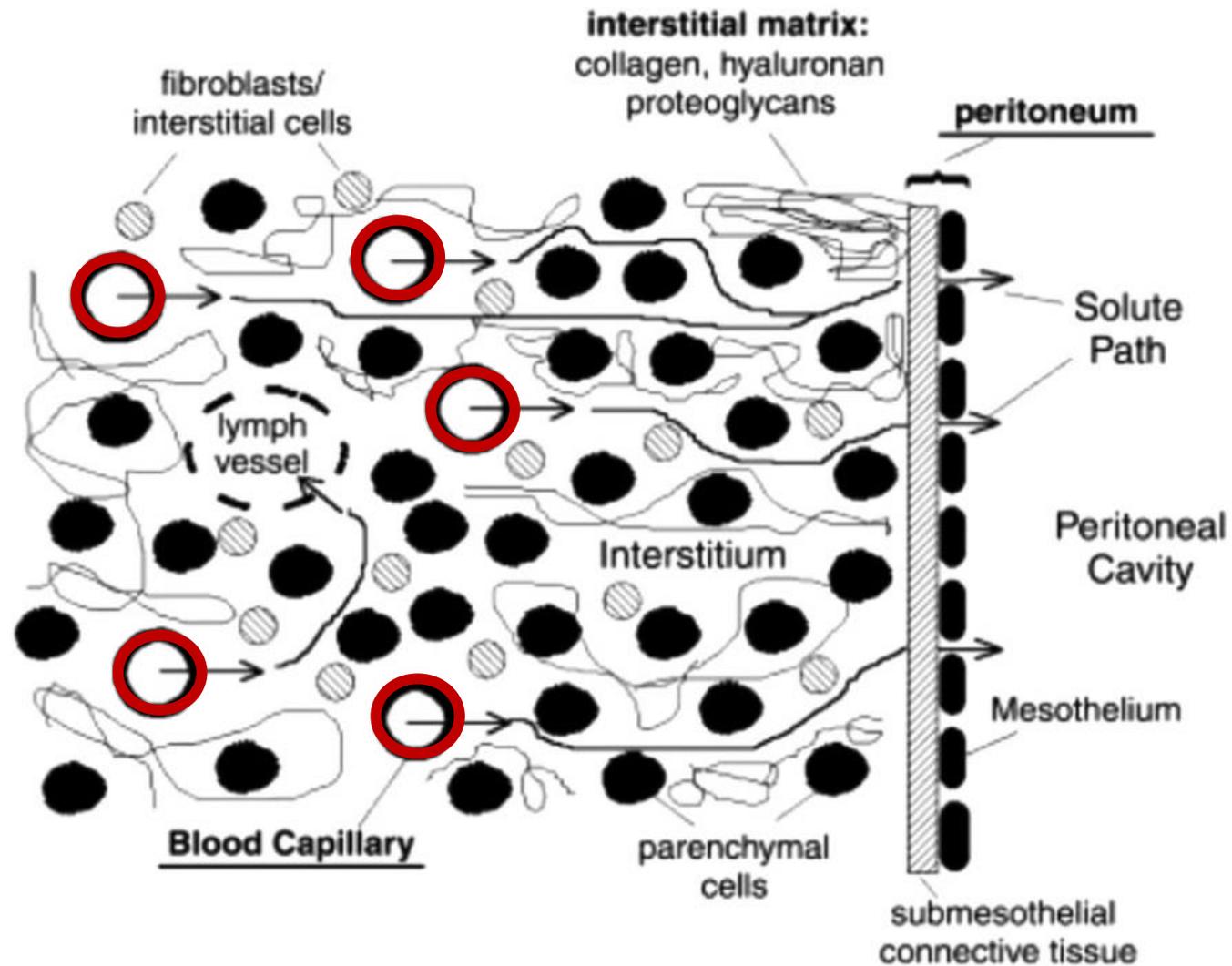


Gradiente P osmótica

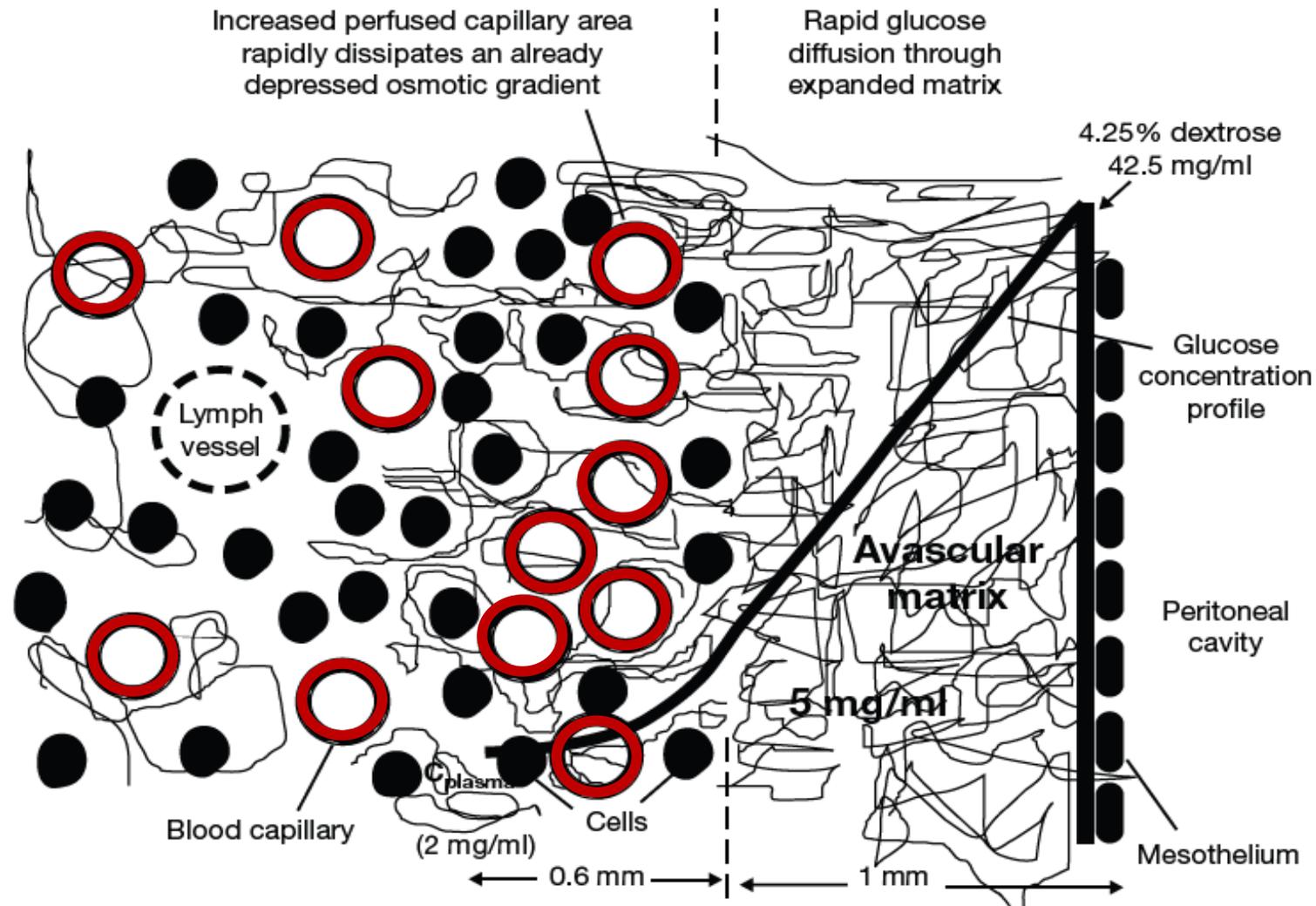
Gradiente P osmótica
Gradiente P hidrostática



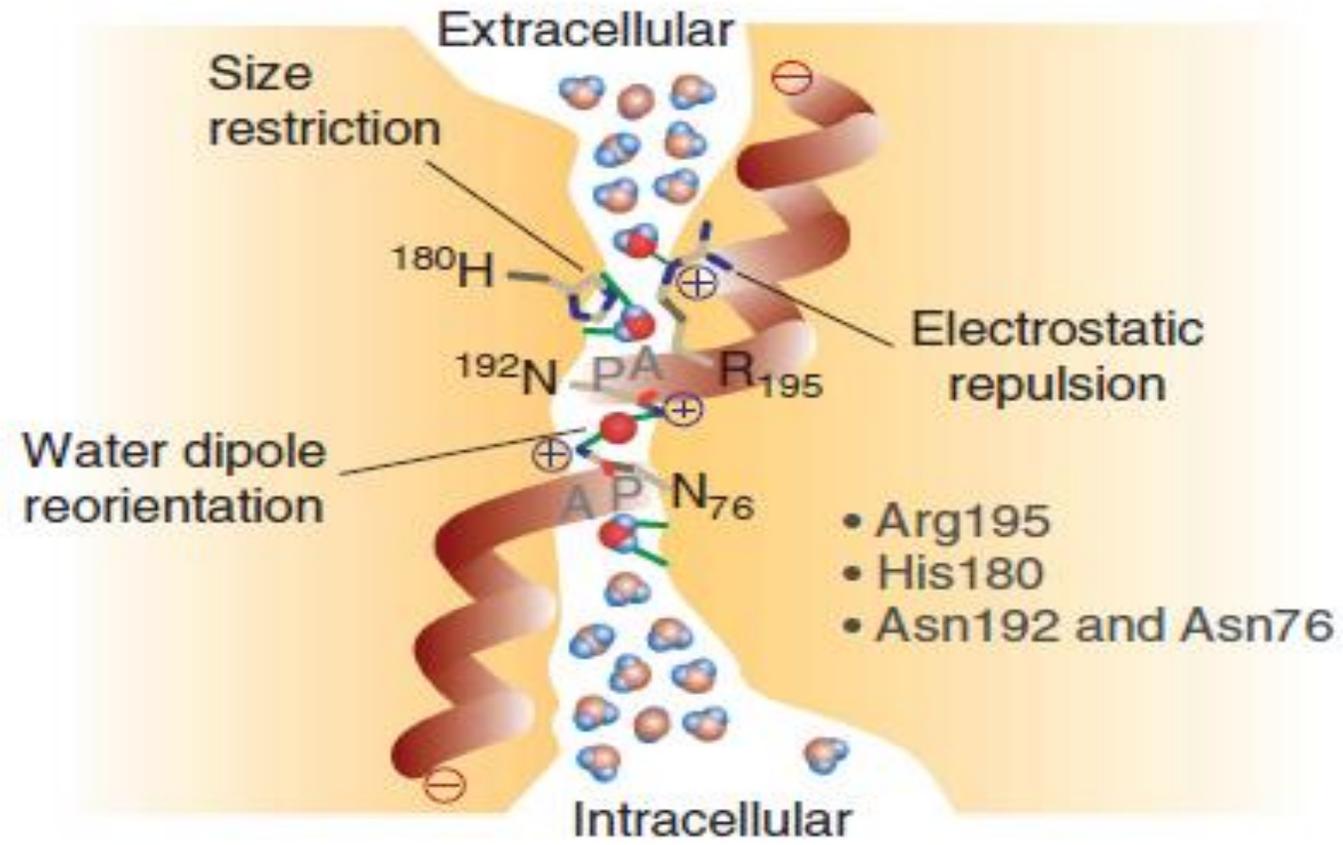
Modelo Distributivo



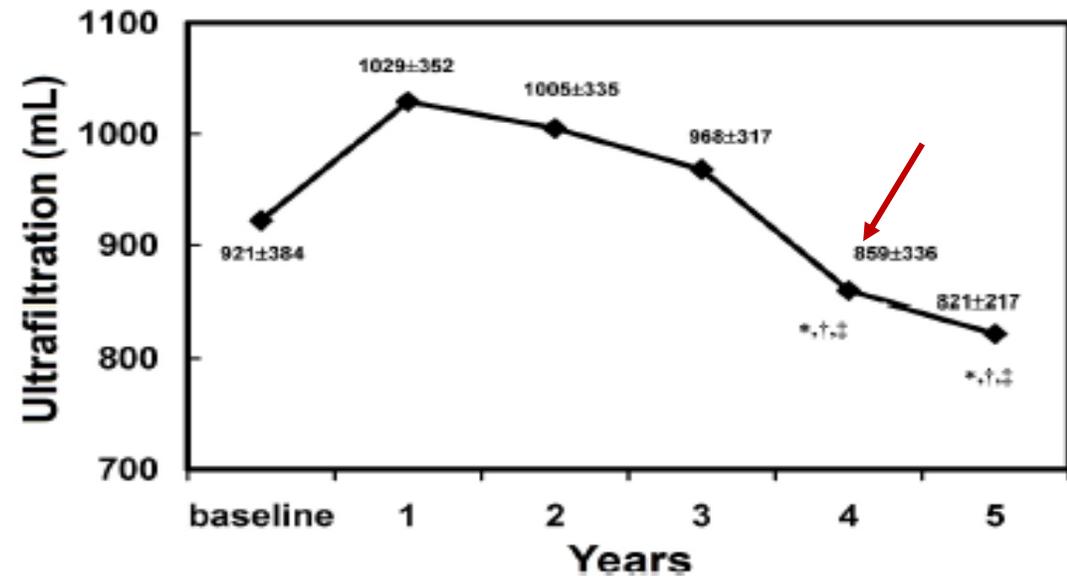
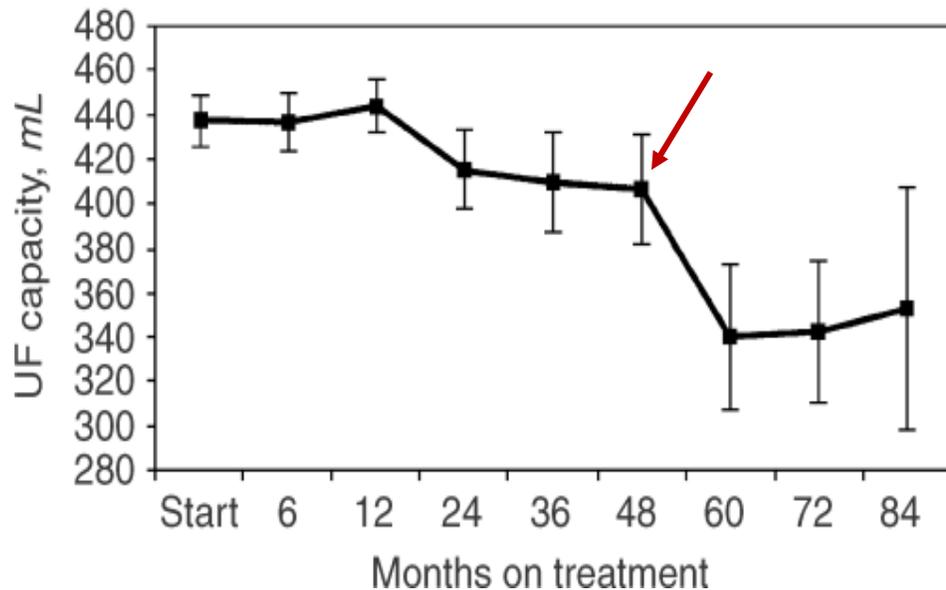
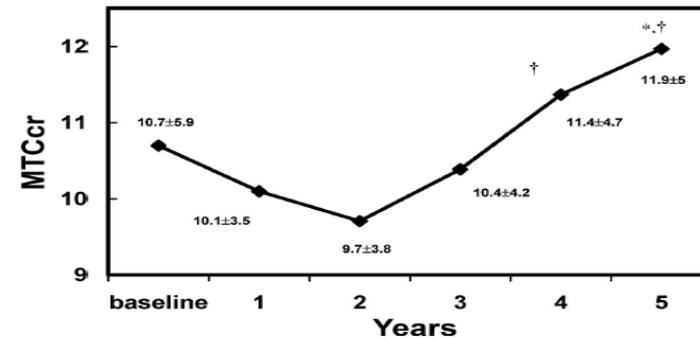
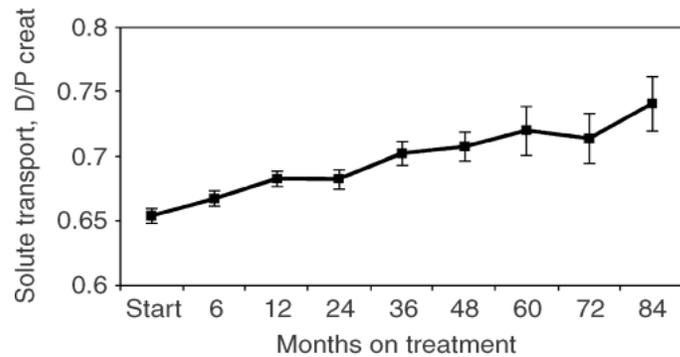
Modelo Distributivo: Fibrosis



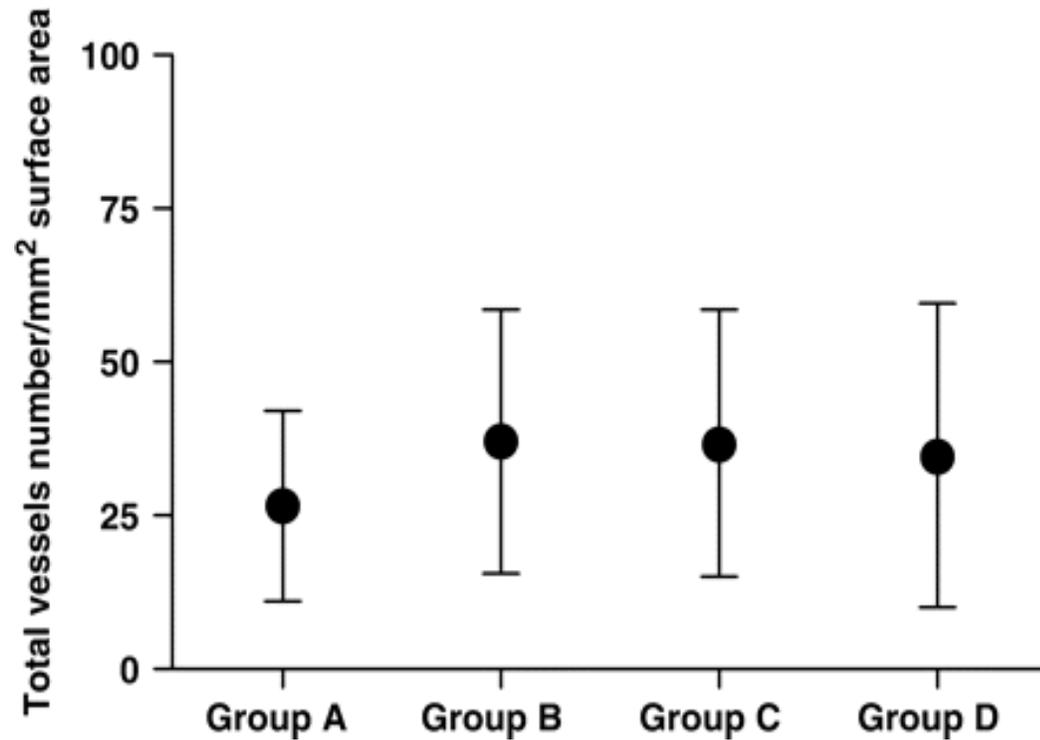
Canales de agua AQP1 en DP



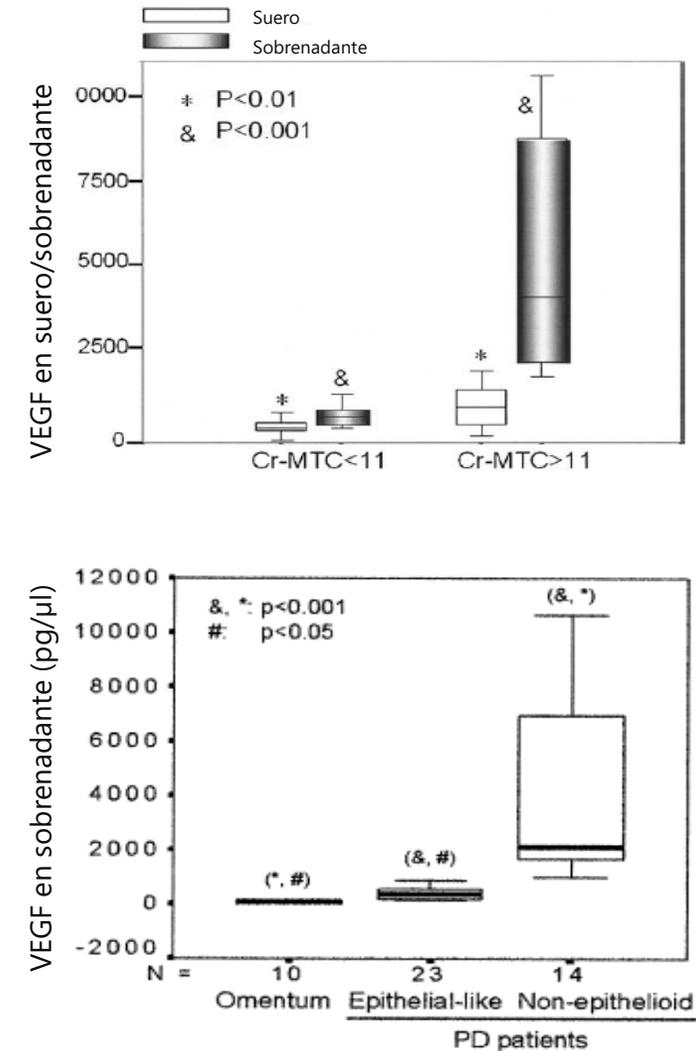
Fallo UF Adquirido



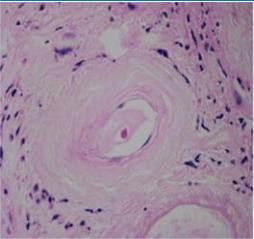
No ↑ n° de capilares, ↑ Perfusión capilar



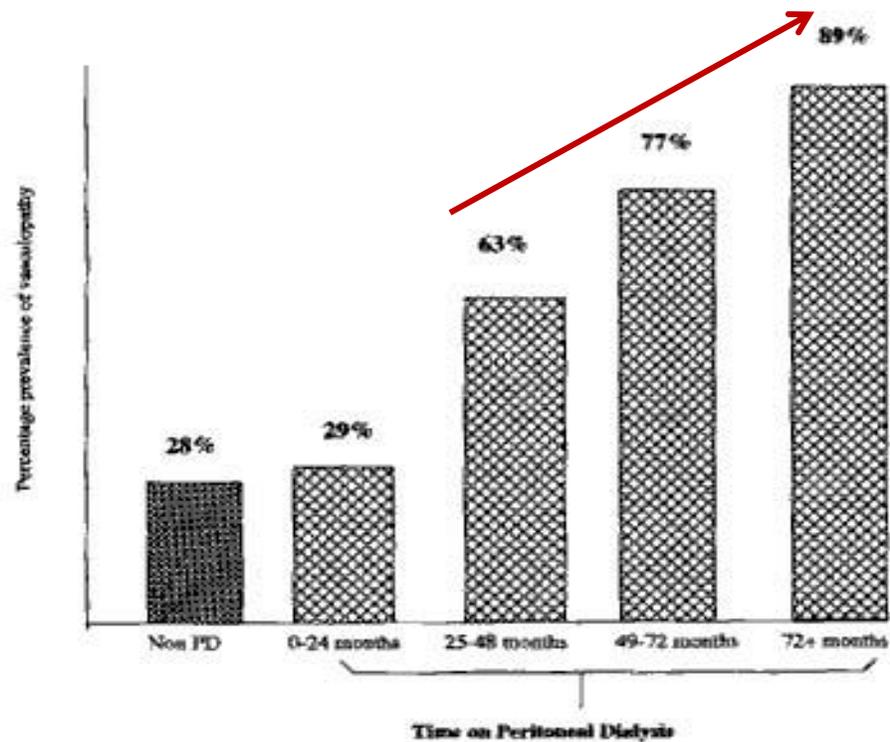
Sherif, NDT 2006



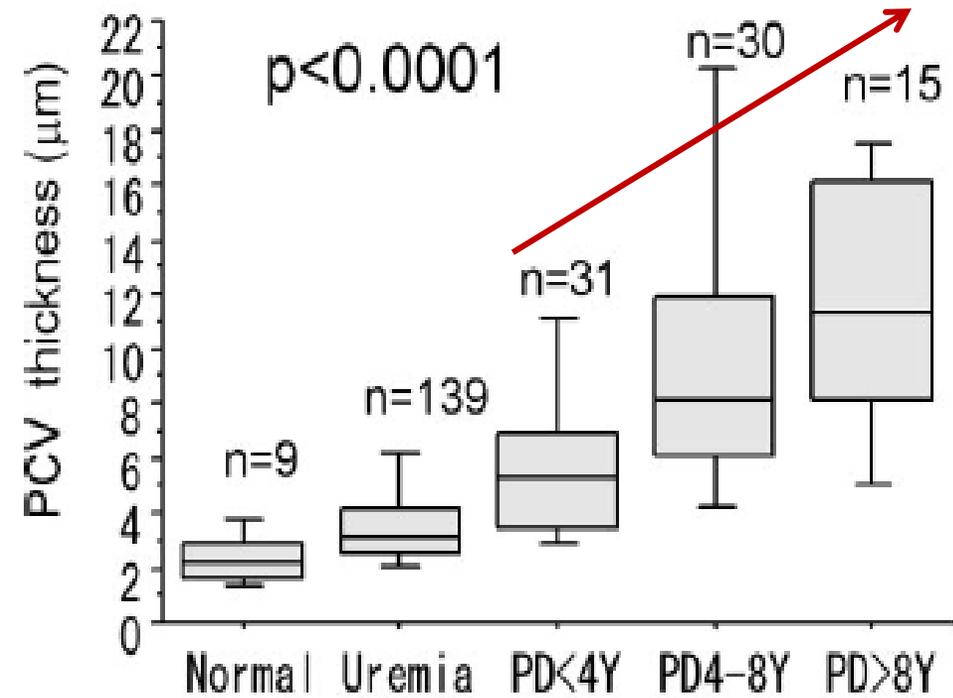
Aroeira, AJKD 2005



Vasculopatía Hialinizante

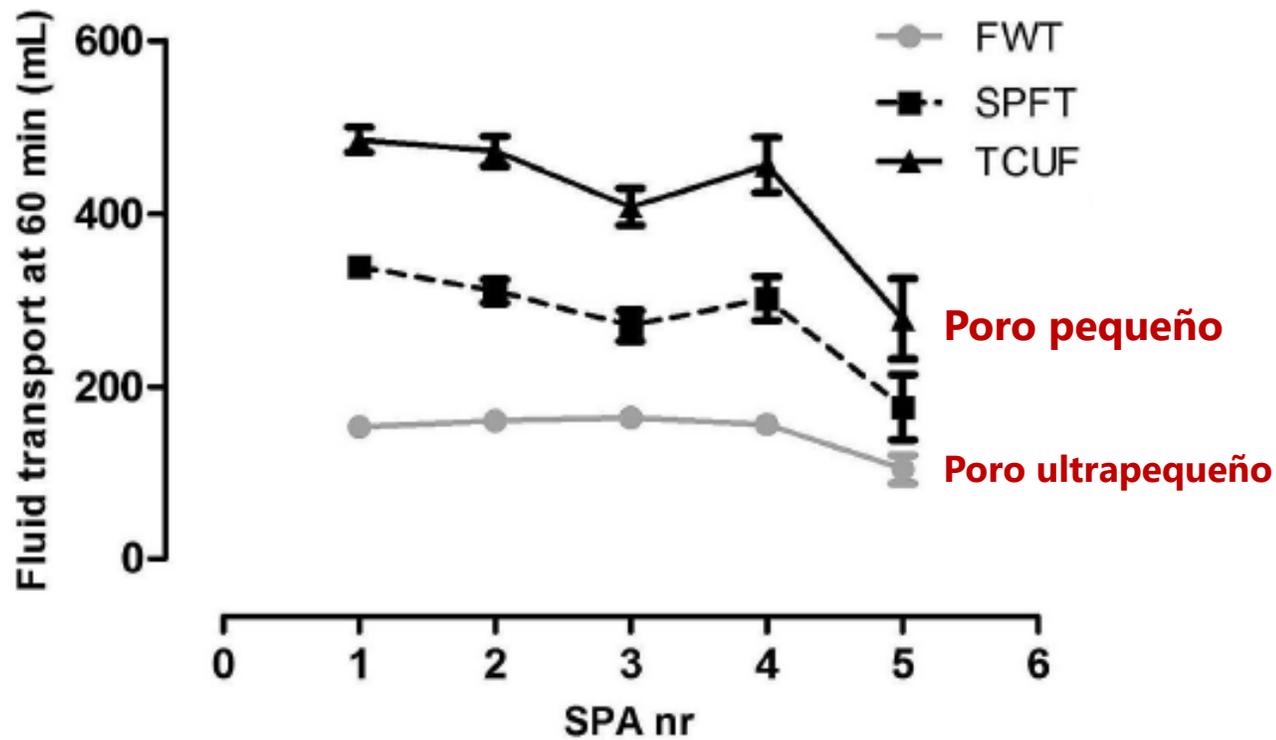


Williams, JASN 2002

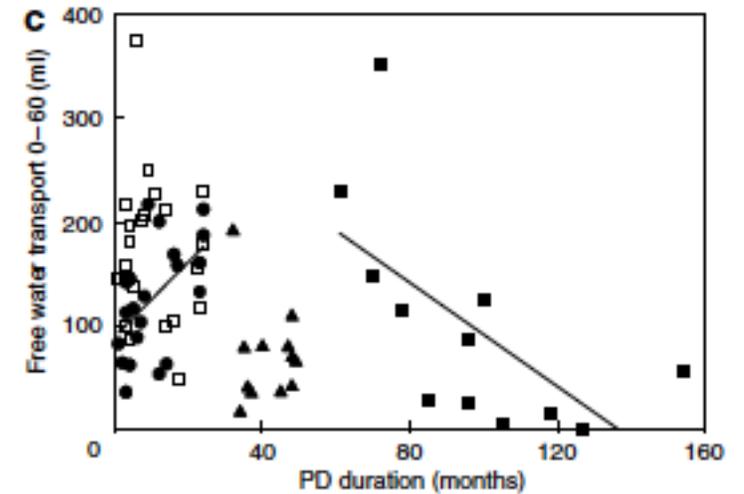
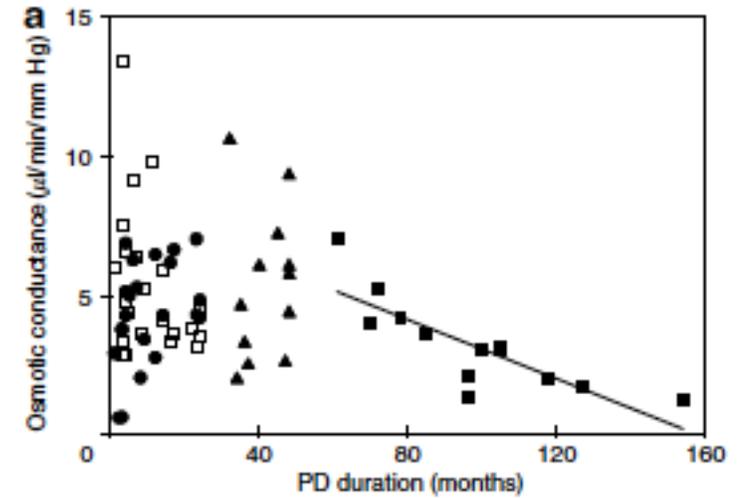


Honda, CJASN 2008

↓ Conductancia Osmótica a la Glucosa (COG)

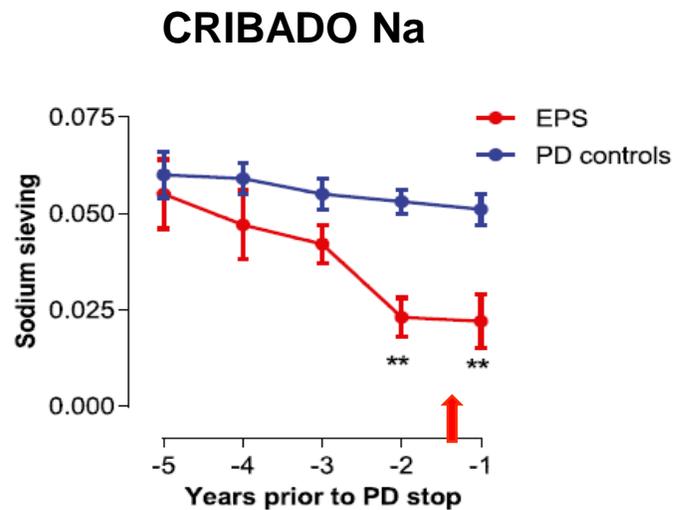
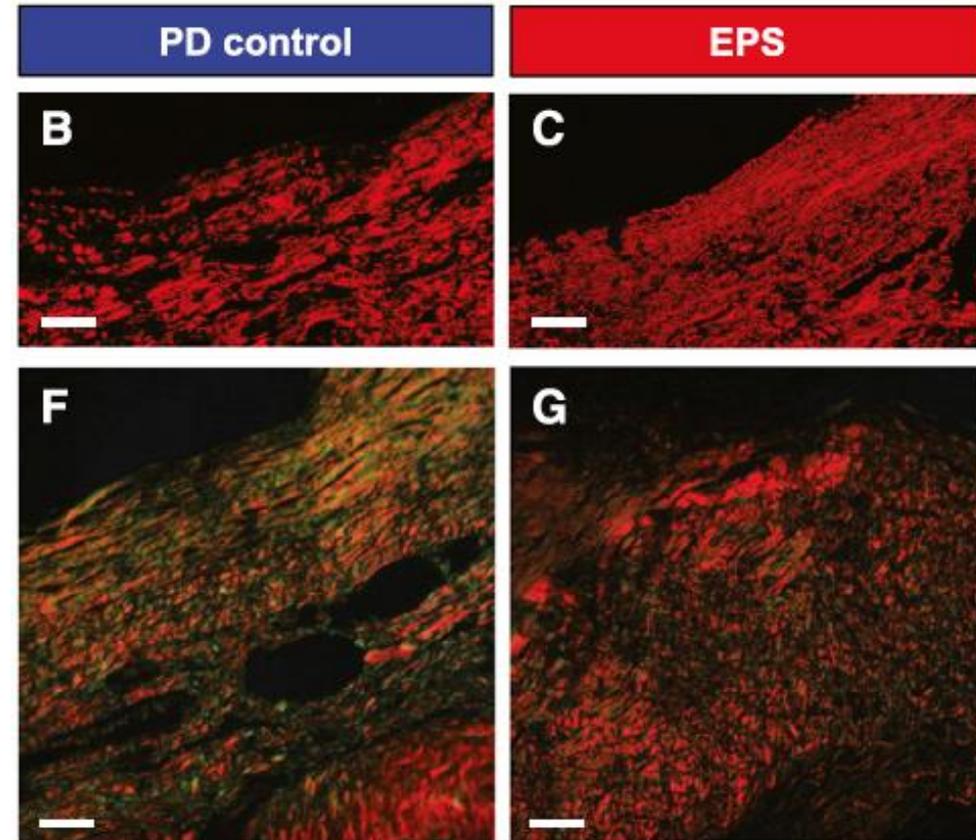
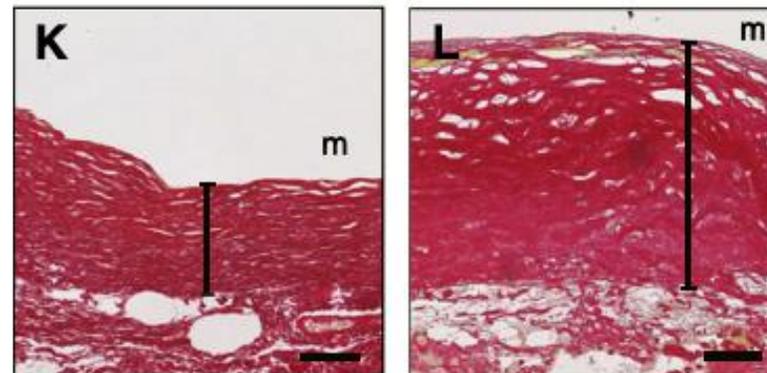
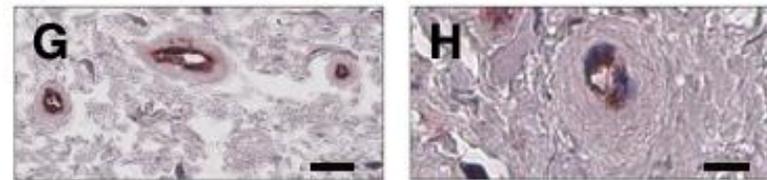
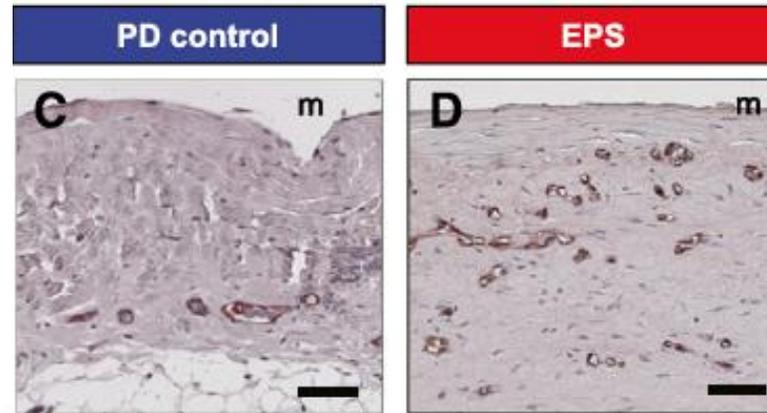
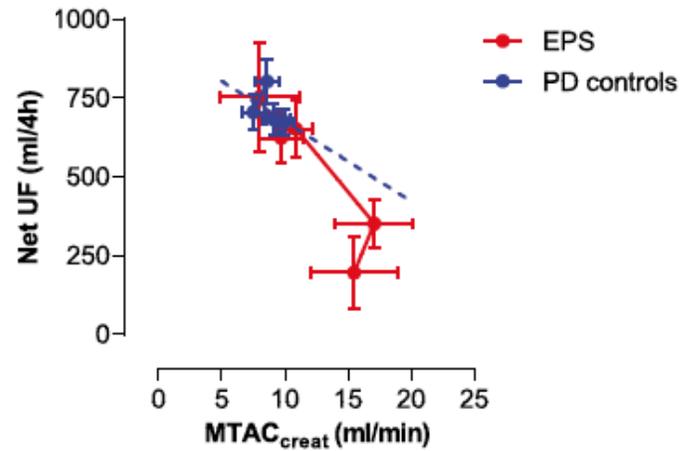


Coester, PDI 2014



Parikova, KI 2006

↓ COG por fibrosis intersticial



Acquired Decline in Ultrafiltration in Peritoneal Dialysis: The Role of Glucose

Raymond T. Krediet 

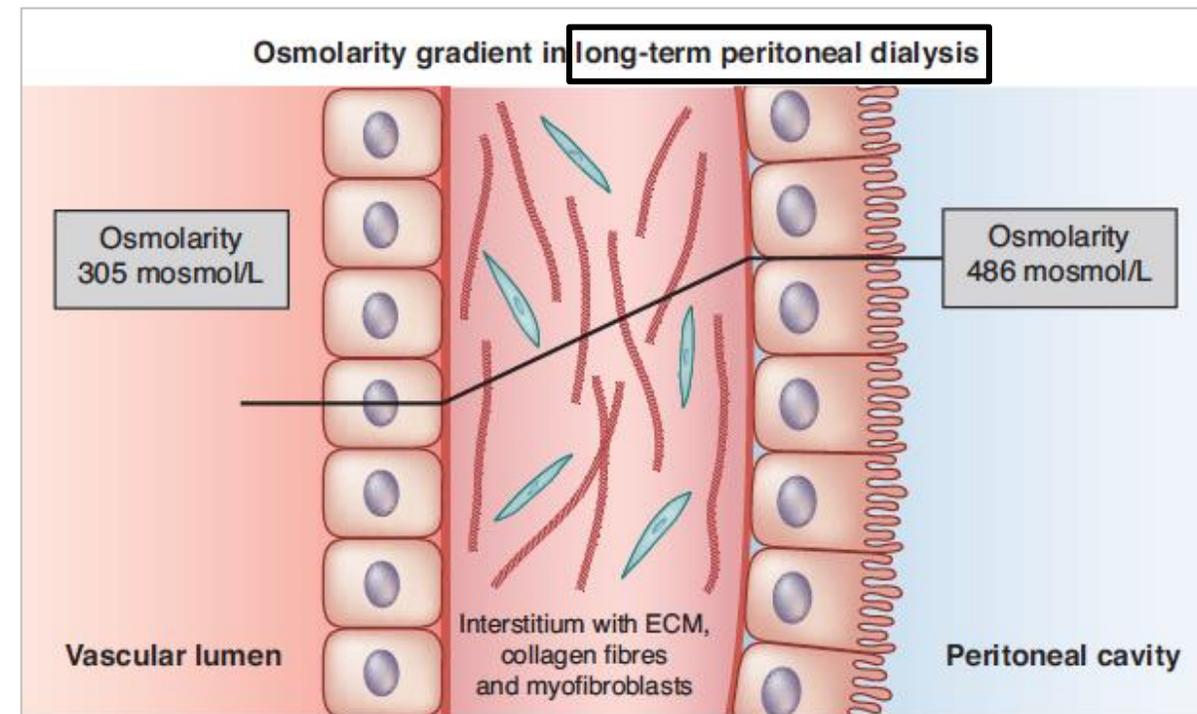
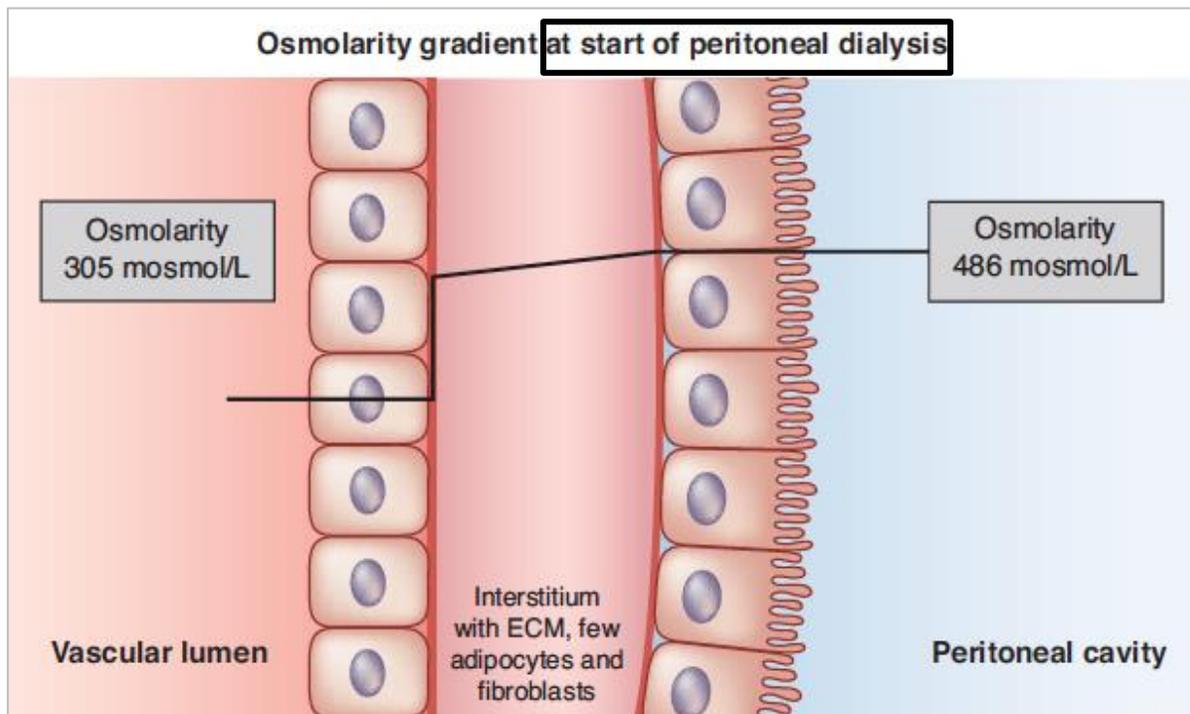
Division of Nephrology, Department of Medicine, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

¿Por qué la **fibrosis intersticial** reduce el **transporte de agua libre**?

↓ **GRADIENTE OSMÓTICO CRISTALOIDE**

PSEUDOHIPOXIA POR SOBRECARGA DE GLUCOSA

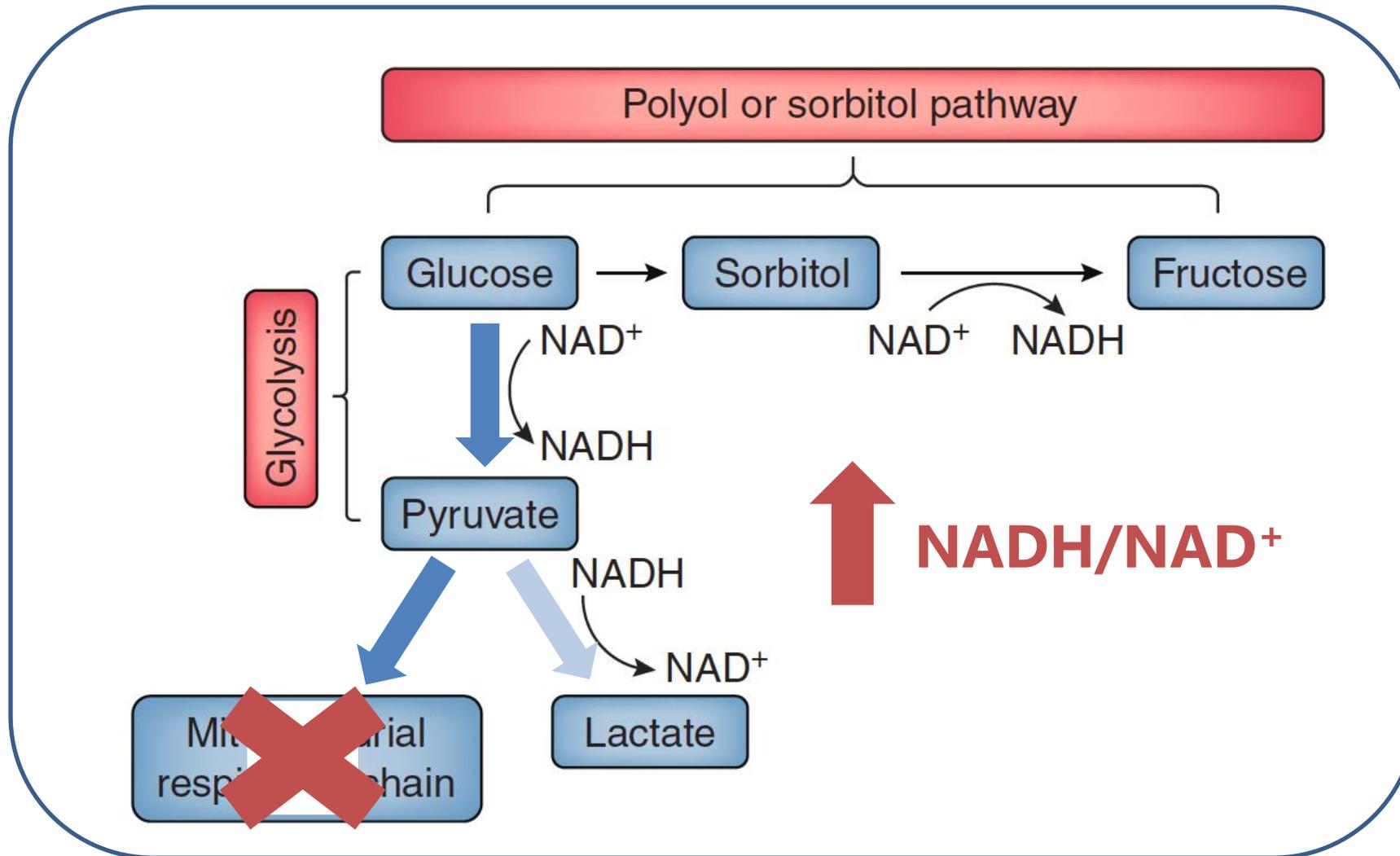
↓ gradiente osmótico cristalóide



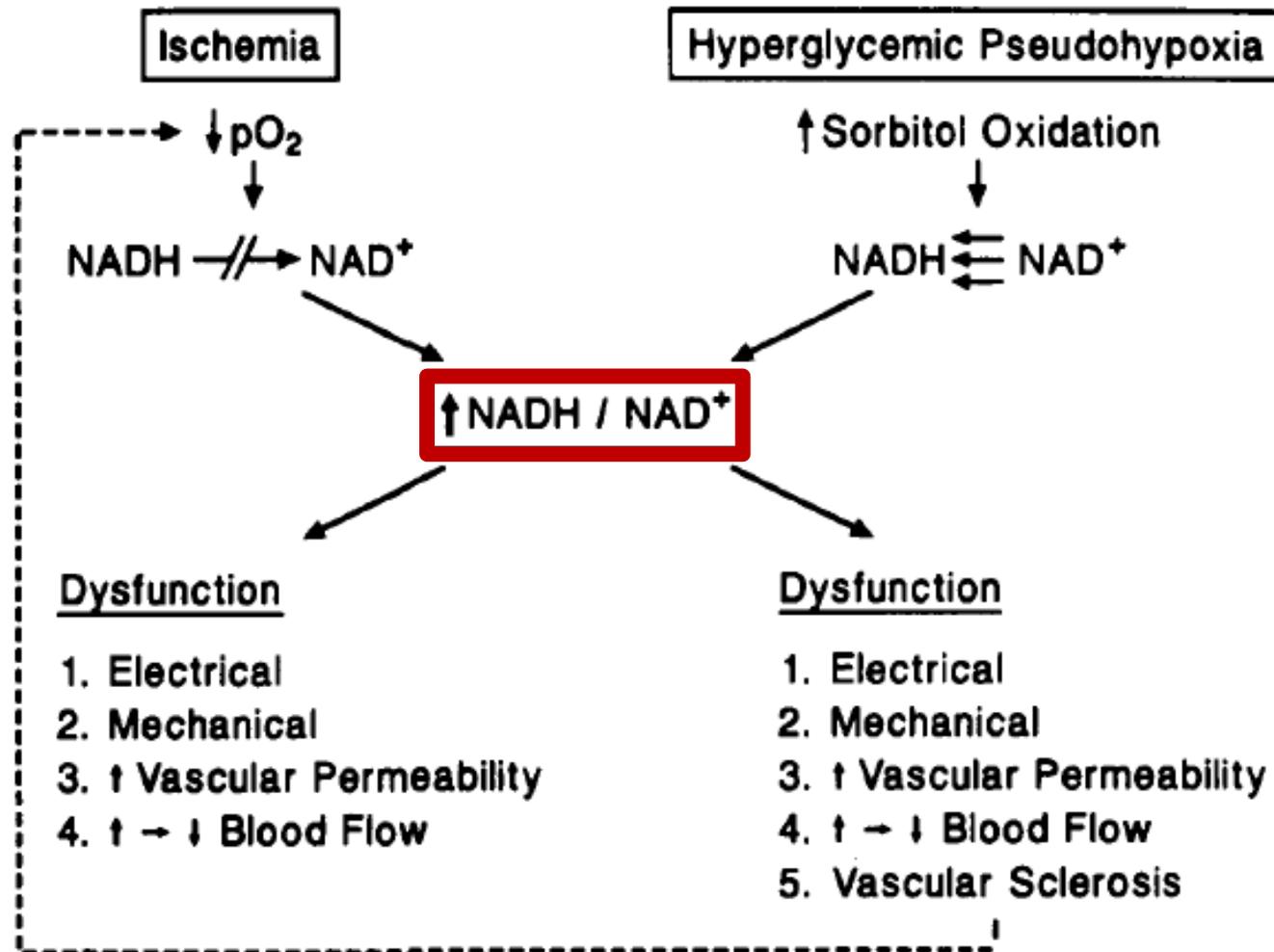
Pseudohipoxia en DP

- La **hipoxia** provoca fibrosis y angiogénesis en otros órganos, al aumentar la expresión del HIF-1 (factor de transcripción inducible por hipoxia-1).
- Los efectos de la hipoxia también están presentes en la **pseudohipoxia** (aumento de HIF-1 en presencia de tensión de oxígeno normal), descrita en pacientes con DM y oncológicos.
- En **DP a largo plazo**, se desconoce si existe hipoxia/isquemia peritoneal, aunque la vasculopatía peritoneal puede causar estenosis vascular y condicionar la perfusión tisular.

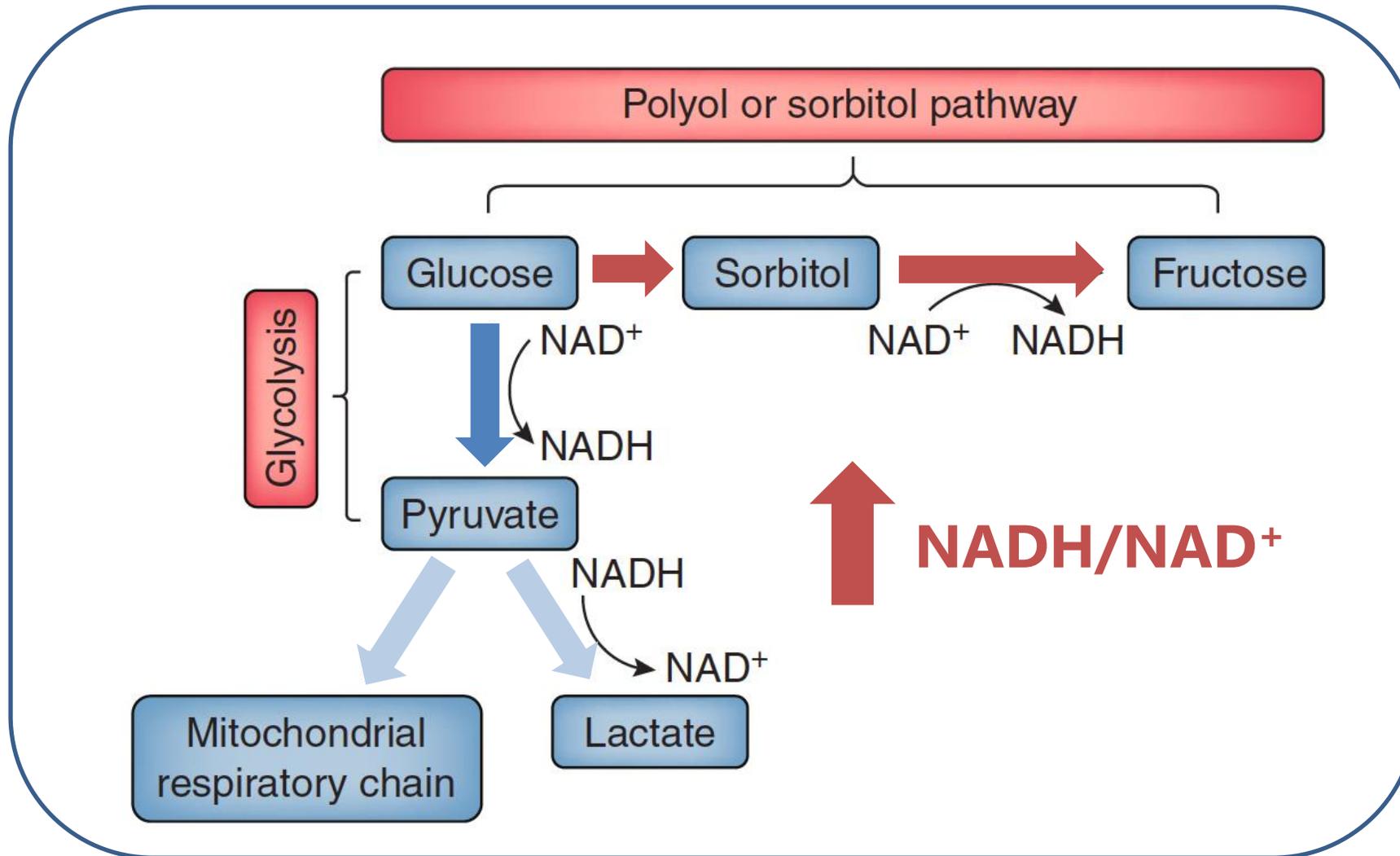
Metabolismo Intracelular de la Glucosa



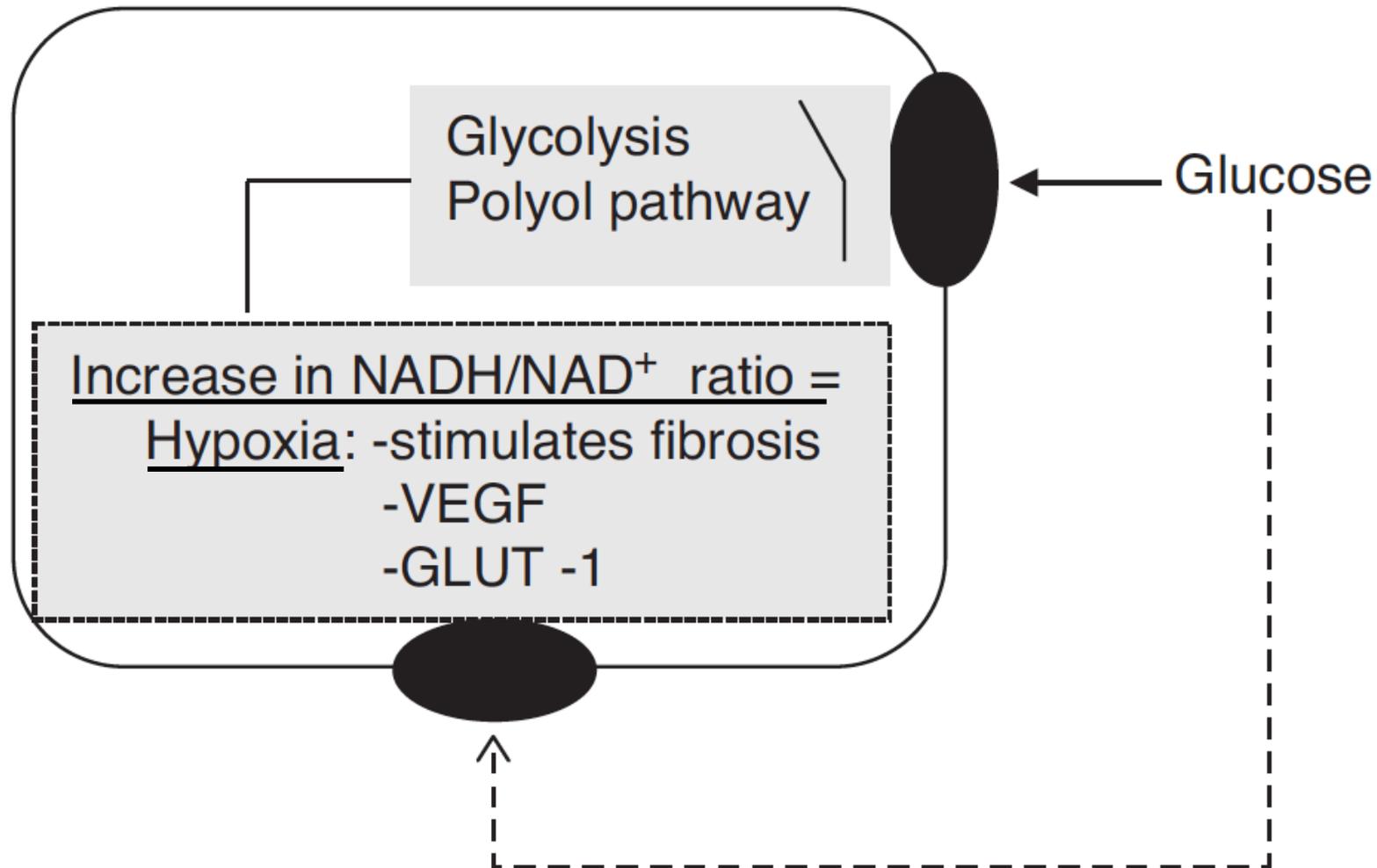
Pseudohypoxia en Diabetes



Pseudohypoxia en DP

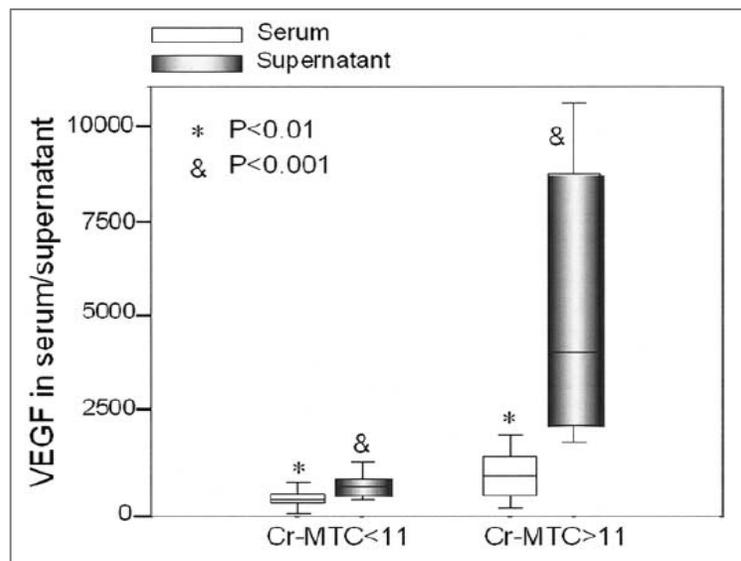


Pseudohipoxia por Sobrecarga de Glucosa



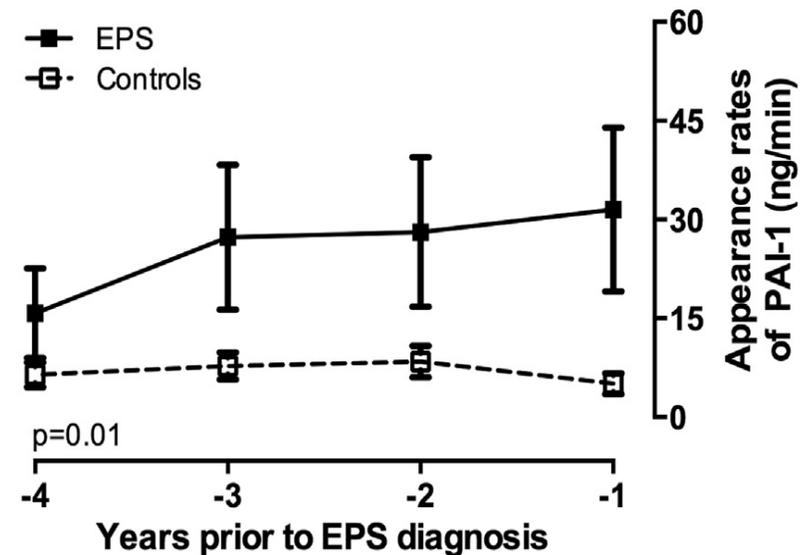
HIF y Marcadores en efluente

VEGF



Aroeira AJKD 2005

PAI-1



Lopes Barreto AJKD 2015

En definitiva...

La exposición continua del peritoneo a soluciones de diálisis con elevada cantidad de glucosa provoca **pseudohipoxia**, similar a la de la diabetes mellitus.

Esta provoca aumento de la expresión de **HIF-1** por las células intersticiales, que conduce a mayor expresión de GLUT-1 y factores profibróticos (TGF β , VEGF, PAI-1 y CTGF).

Los mecanismos de **compensación** pueden estar deteriorados en la DP por disfunción mitocondrial y por el uso de lactato como tampón en las soluciones de DP.

Pseudohypoxia en DP

| Parameters | Results |
|---|---|
| Definition | Upregulation of hypoxia-inducible factor-1 in the presence of a normal oxygen tension |
| Biochemical basis | Increased cytosolic NADH-NAD ⁺ ratio |
| Cause | Excessive intracellular glucose influx, leading to increased glycolysis and stimulation of the sorbitol pathway |
| Pseudohypoxia in diabetes mellitus | <ul style="list-style-type: none"> • Vasculopathy • Neuropathy • Increased superoxide anion production • Increased nitric oxide production |
| Impaired compensation in PD | <ul style="list-style-type: none"> • Mitochondrial dysfunction • Lactate as buffer substance |
| Manifestations in PD | <ul style="list-style-type: none"> • Upregulation of genes of TGFβ, VEGF, PAI-1, and CTGF • Upregulation of the IL-6 gene in adipocytes • Increased effluent concentrations of VEGF, PAI-1, CTGF, and IL-6 |
| Clinical manifestations in long-term PD | <ul style="list-style-type: none"> • Impaired free water transport • Peritoneal fibrosis • Contributes to EPS |
| <p>NADH, nicotiamide dinucleotide; PD, peritoneal dialysis; VEGF, vascular endothelial growth factor; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; CTGF, connective tissue growth factor; EPS, encapsulating peritoneal sclerosis.</p> | |

¡Disminuir la sobrecarga de glucosa!

**Otros
agentes osmóticos**

Icodextrina/Aa

Soluciones bajos PDG

**Mezcla
agentes osmóticos**

Glicerol/Carnitina/Xylitol

Fármacos

IECA/ARAII/Estatinas/
iSGLT2/Alanyl-glutamina

Relative Contributions of Pseudohypoxia and Inflammation to Peritoneal Alterations with Long-Term Peritoneal Dialysis Patients

Raymond T. Krediet¹ and Alena Parikova²

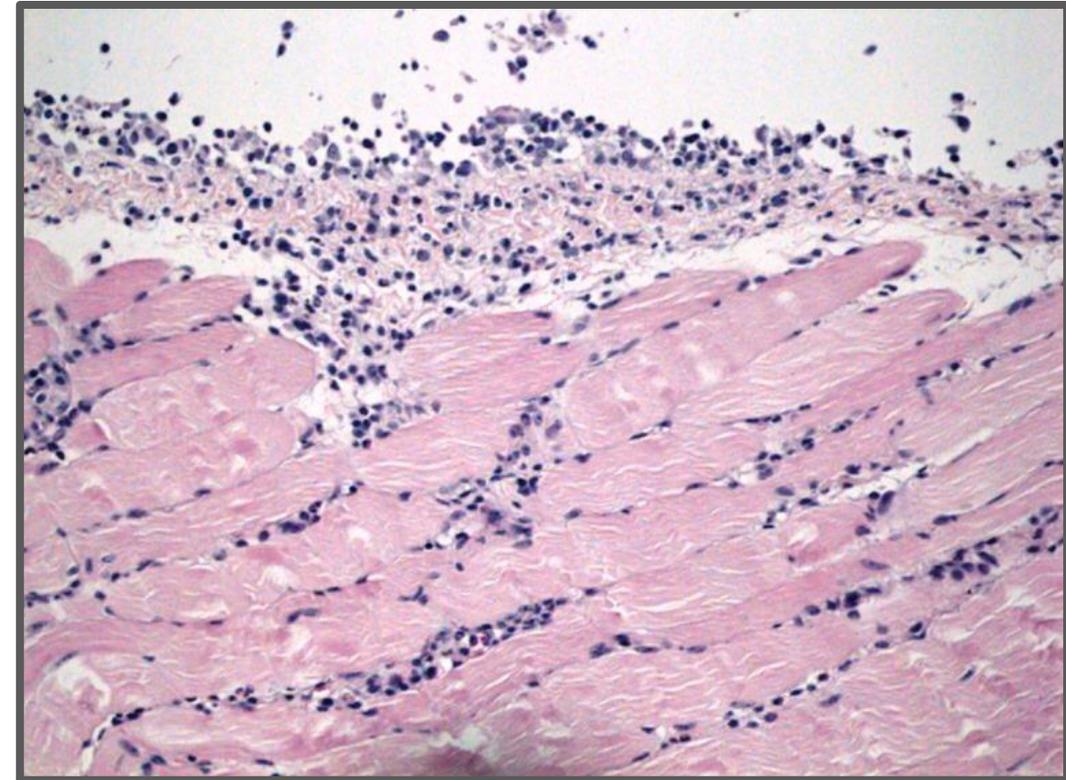
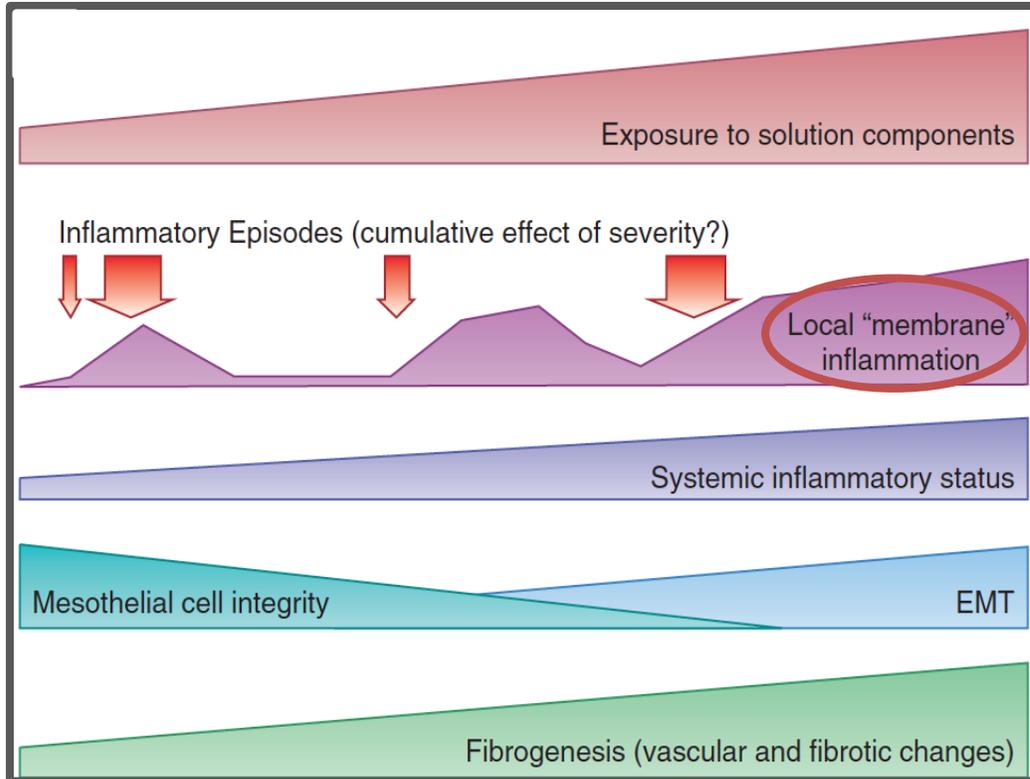
CJASN 2022



¿Qué factores contribuyen al fallo de UF adquirido con el tiempo en DP?

**PSEUDOHIPOXIA
INFLAMACIÓN LOCAL**

INFLAMACIÓN PERITONEAL



Microinflamación en DP

| Parameters of Peritoneal Inflammation | Manifestations |
|---|---|
| Peritoneal morphology | <ul style="list-style-type: none">• Some perivascular infiltrate during the first years• Low scores for T cell and macrophage markers |
| Peritoneal effluent cells | <ul style="list-style-type: none">• Increased after catheter implantation• Stable at a low level in long-term PD |
| Transcriptome of effluent cells | <ul style="list-style-type: none">• Upregulation of adaptive immunity genes• Upregulation of fibrogenesis genes• No upregulation of IL-6 gene |
| Intraperitoneally produced proteins in effluent | <ul style="list-style-type: none">• Are also transported from the circulation, making correlations between effluent concentrations and solute transfer subject to mathematical coupling and not allowing a pathophysiologic interpretation• TNFα is only locally produced during the first days of peritonitis• IL-6 only increases during the first 2 yr of PD• CRP is not locally produced |

¿↑ Producción local de IL-6 por células intersticiales secundaria a pseudohipoxia?

- La **pseudohipoxia inducida por la glucosa** es la principal causante de las alteraciones peritoneales **a largo plazo** en pacientes DP, sin excluir el papel de la **inflamación** (HIF-1).
- Es probable que la **microinflamación sea secundaria a la pseudohipoxia** inducida por la glucosa.
- La prevención de estas alteraciones debe ir encaminada a evitar la pseudohipoxia peritoneal.



ISPD recommendations for the evaluation of peritoneal membrane dysfunction in adults: Classification, measurement, interpretation and rationale for intervention

Johann Morelle¹ , Joanna Stachowska-Pietka² , Carl Öberg³ ,
Liliana Gadola⁴, Vincenzo La Milia⁵, Zanzhe Yu⁶, Mark Lambie⁷ ,
Rajnish Mehrotra⁸, Javier de Arteaga⁹ and Simon Davies⁷ 

Peritoneal Dialysis International
2021, Vol. 41(4) 352–372
© The Author(s) 2021



Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0896860820982218
journals.sagepub.com/home/ptd

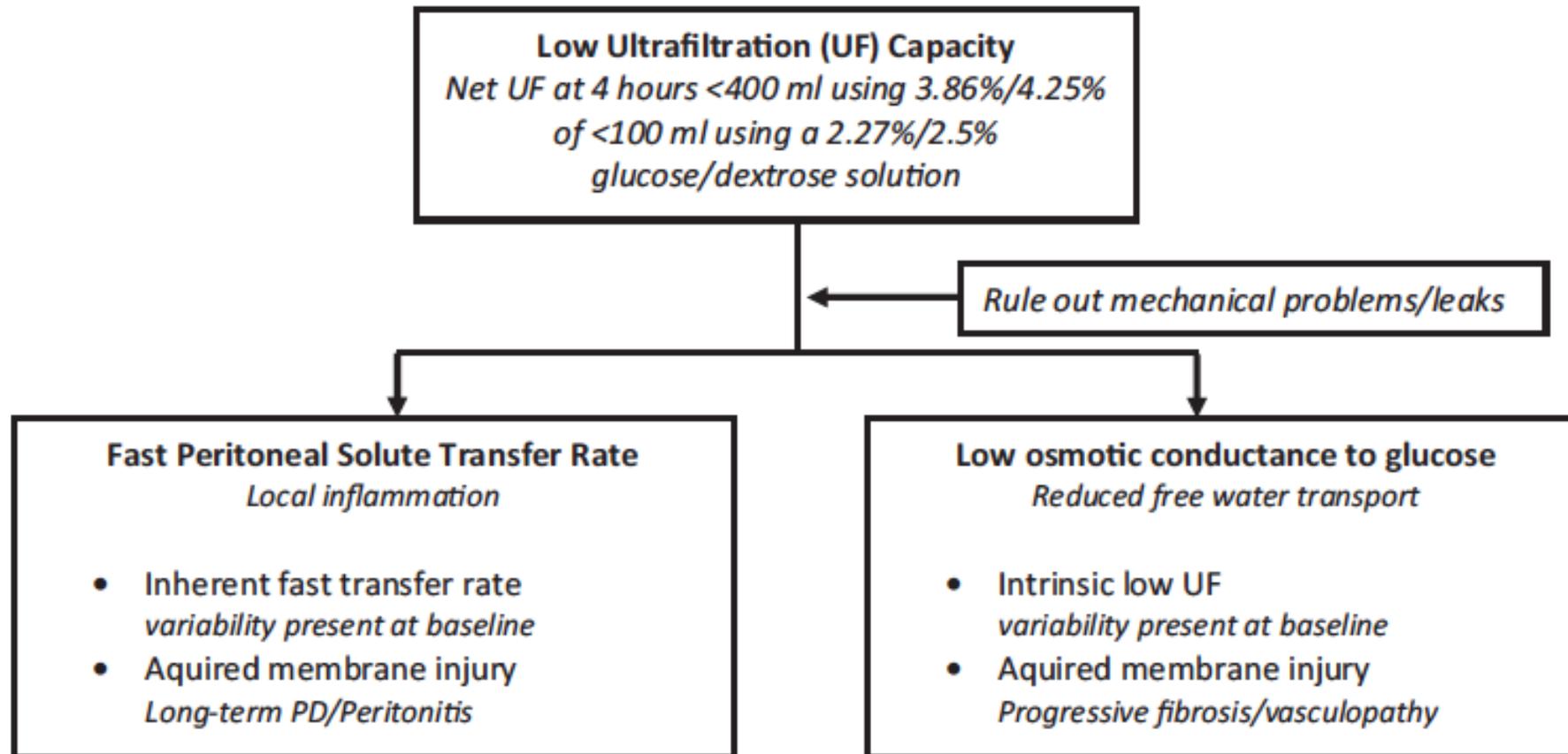


PDI 2021

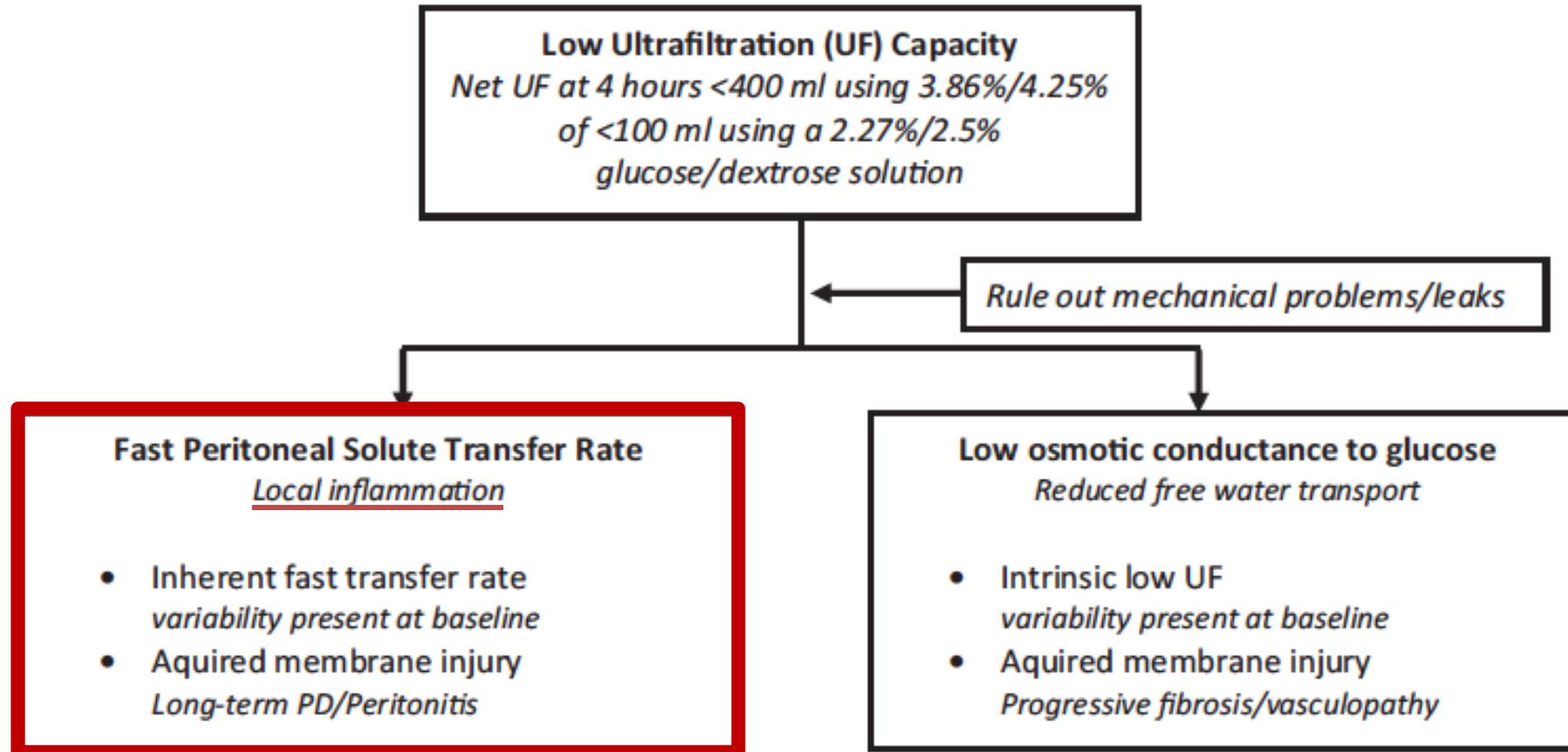
Objetivos principales

- 1- Clasificación clínicopatológica de la disfunción de la membrana peritoneal
- 2- Pruebas diagnósticas del fallo de membrana
- 3- Interpretación e implicaciones clínicas

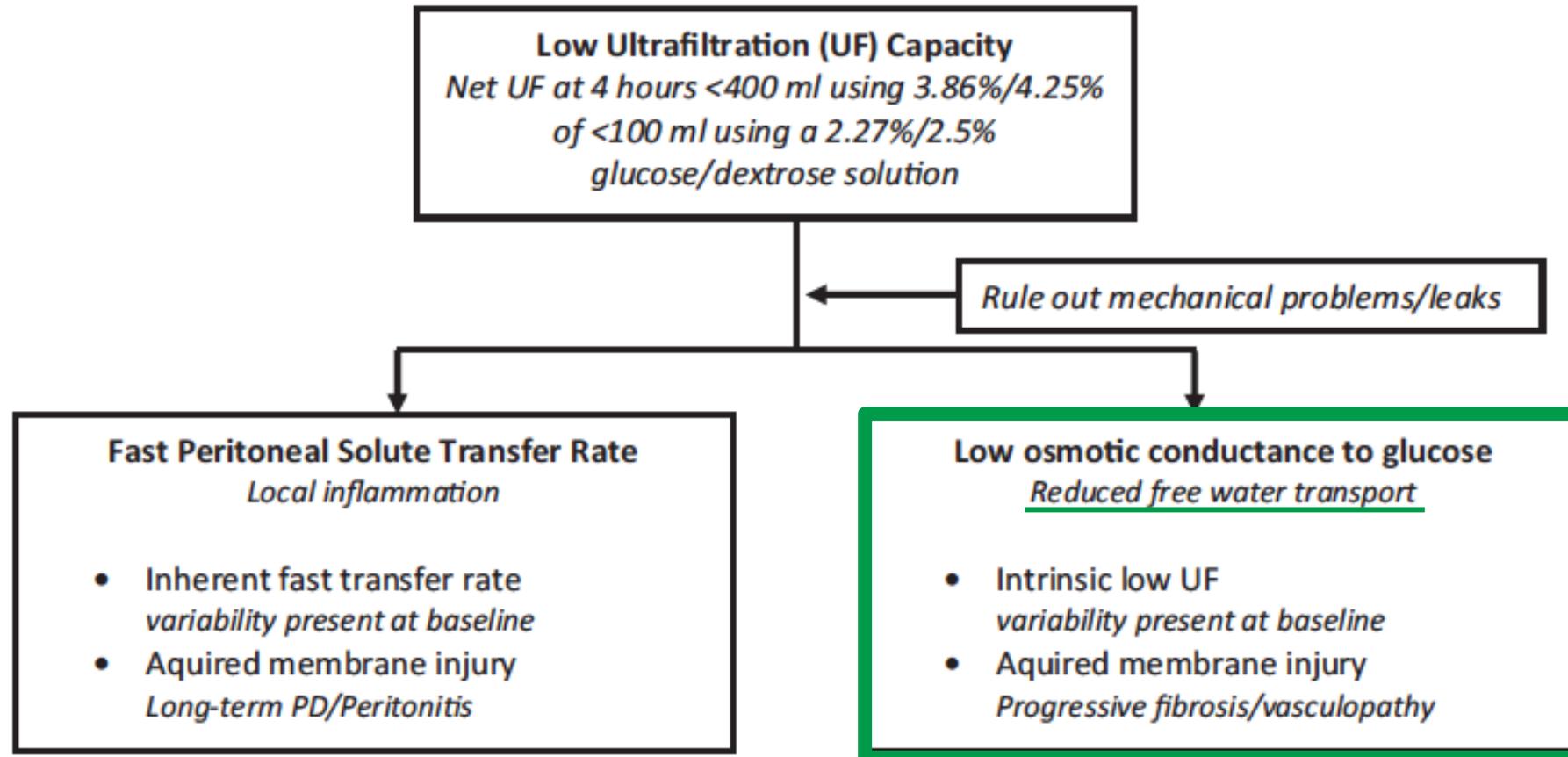
Clasificación fallo de membrana peritoneal



Clasificación fallo de membrana peritoneal



Clasificación fallo de membrana peritoneal



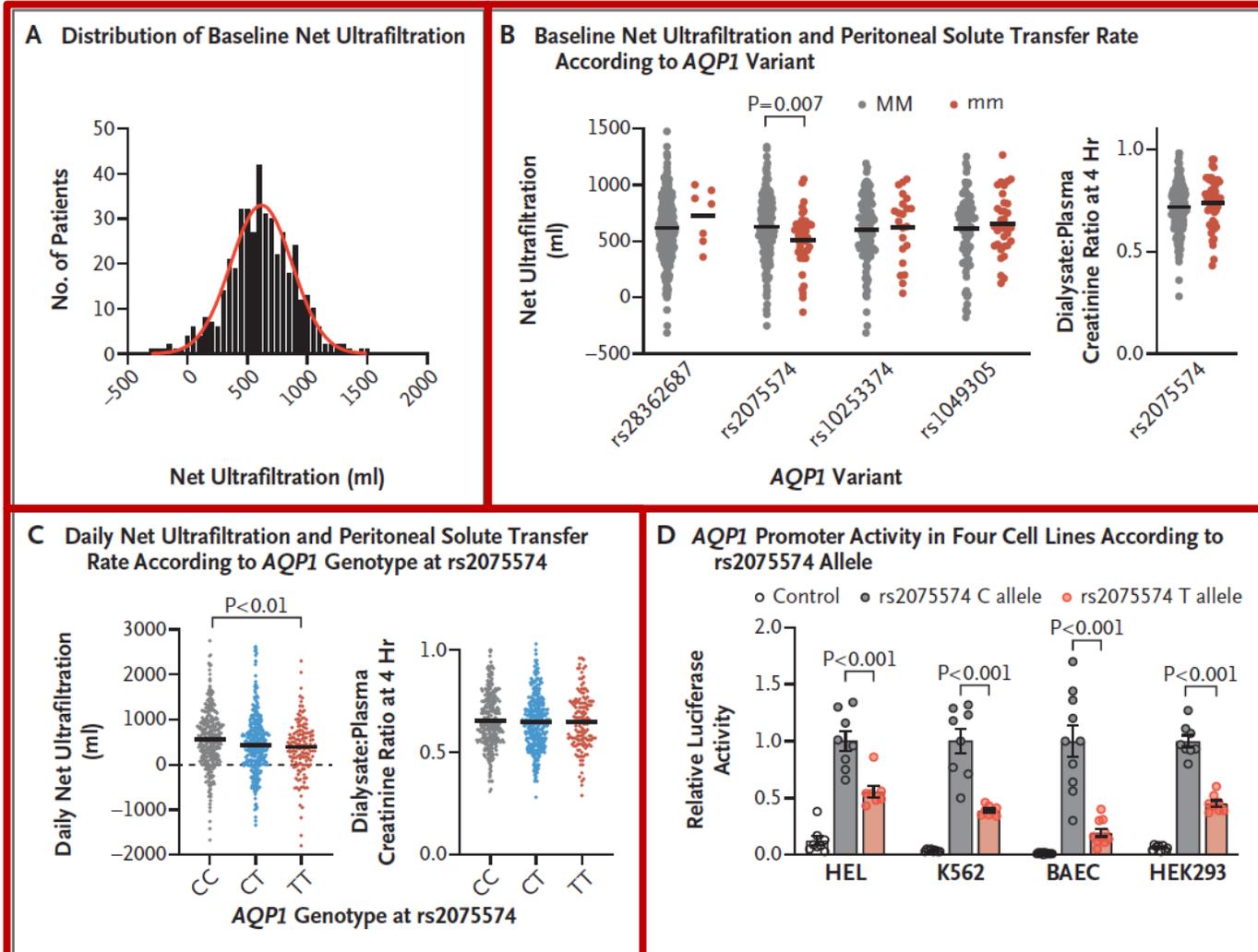
ORIGINAL ARTICLE

AQP1 Promoter Variant, Water Transport, and Outcomes in Peritoneal Dialysis

Johann Morelle, M.D., Ph.D., Céline Marechal, Ph.D., Zanzhe Yu, M.D., Ph.D.,
Huguette Debaix, M.Sc., Tanguy Corre, Ph.D., Mark Lambie, M.D., Ph.D.,
Marion Verduijn, Ph.D., Friedo Dekker, Ph.D., Philippe Bovy, M.D.,
Pieter Evenepoel, M.D., Ph.D., Bert Bammens, M.D., Ph.D.,
Rafael Selgas, M.D., Ph.D., Maria A. Bajo, M.D., Ph.D.,
Annemieke M. Coester, M.D., Ph.D., Amadou Sow, M.D., Ph.D.,
Nicolas Hautem, Ph.D., Dirk G. Struijk, M.D., Ph.D.,
Raymond T. Krediet, M.D., Ph.D., Jean-Luc Balligand, M.D., Ph.D.,
Eric Goffin, M.D., Ralph Crott, Ph.D., Pierre Ripoche, Ph.D.,
Simon Davies, M.D., and Olivier Devuyst, M.D., Ph.D.

Una **variante del gen de AQP1** influye se asocia a menor capacidad de UF y a mayor riesgo de transferencia a HD/mortalidad en pacientes DP

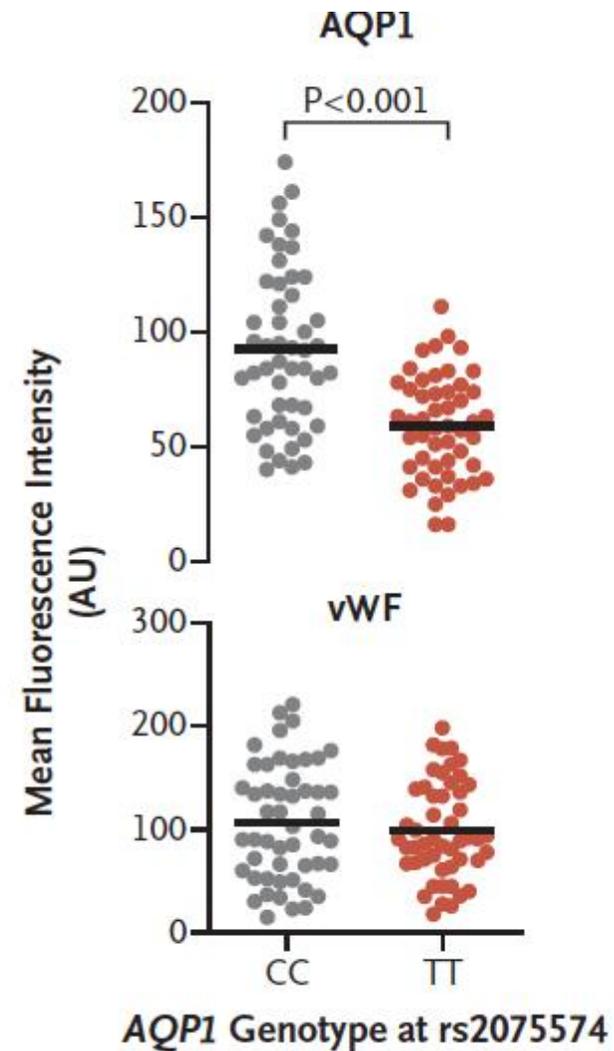
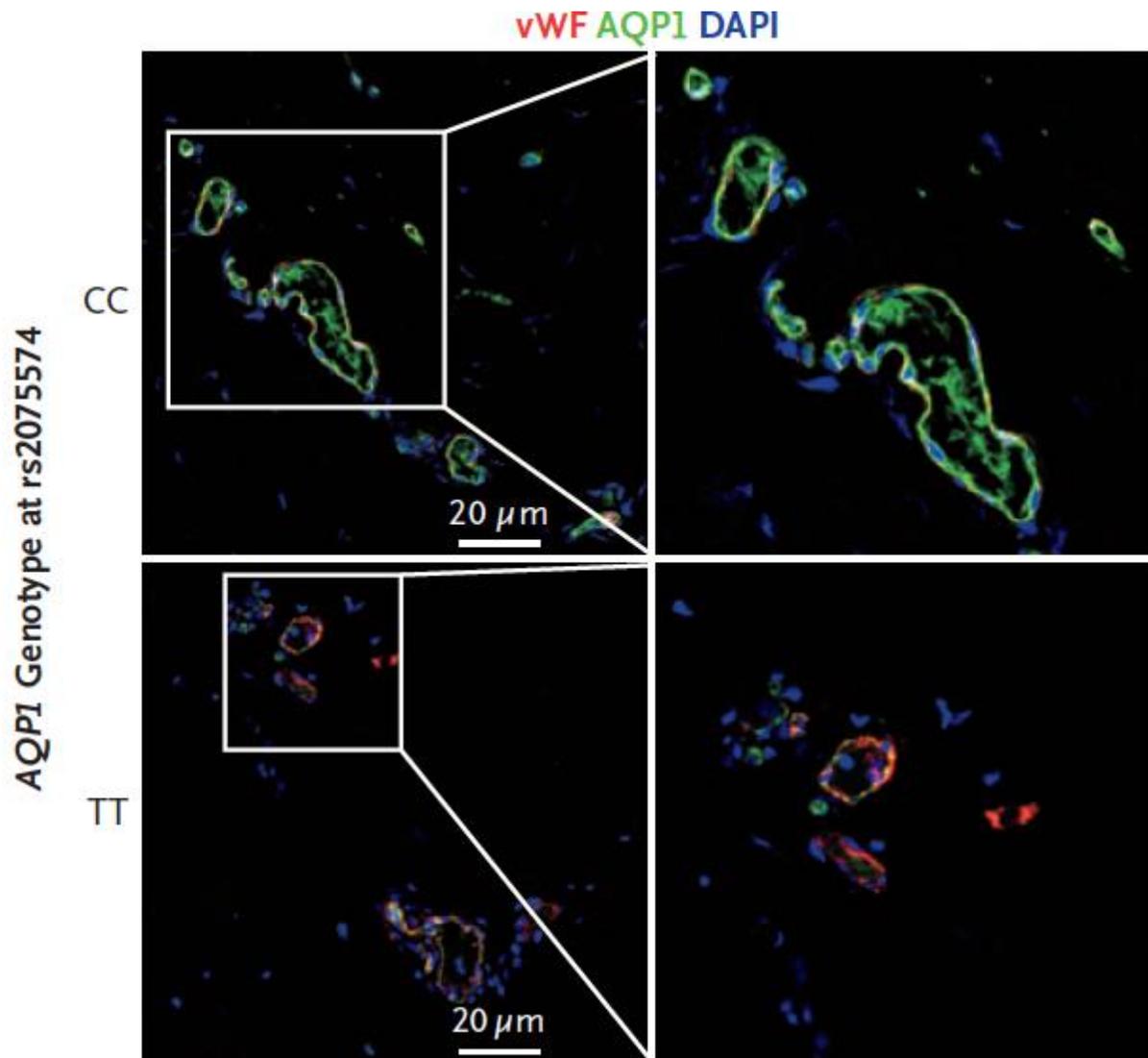
Genotipo AQP1 y transporte de agua



7 centros
1851 pacientes
75% europeos

Cultivos celulares
Modelos de ratón
Muestras humanas

Menor expresión de AQP1 en genotipo TT



Menor UF en genotipo TT

Table 2. Association of the *AQP1* Genotype at rs2075574 with Peritoneal Water Transport and Outcomes in Patients Treated with Peritoneal Dialysis.*

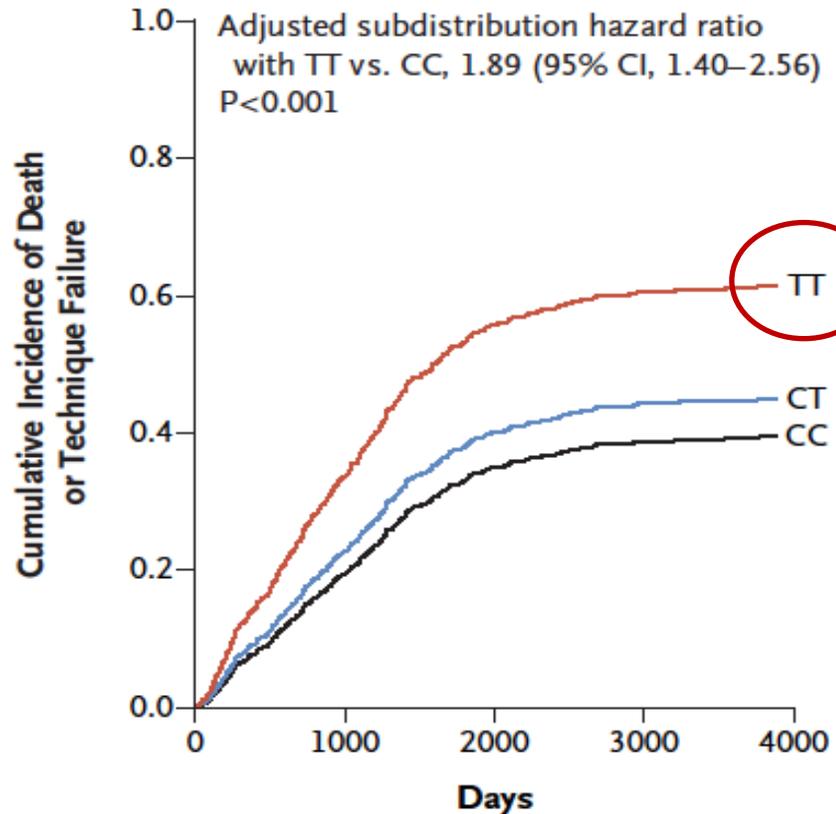
| Variable | Overall | CC | CT | TT | P Value† |
|---|----------|----------|----------|---------|----------|
| Peritoneal water transport | | | | | |
| Discovery phase | | | | | |
| No. of patients | 433 | 184 | 199 | 50 | — |
| Net ultrafiltration during baseline 3.86% glucose-based PET — ml | 611±280 | 626±283 | 625±282 | 506±237 | 0.02 |
| Validation phase | | | | | |
| No. of patients | 985 | 383 | 459 | 143 | — |
| Daily net ultrafiltration — ml | 488±633 | 563±641 | 463±629 | 368±603 | 0.003 |
| Outcomes | | | | | |
| No. of patients | 898 | 384 | 400 | 114 | — |
| Death or technique failure — no. (%) | 419 (47) | 162 (42) | 191 (48) | 66 (58) | 0.01 |
| Technique failure — no. (%) | 280 (31) | 105 (27) | 136 (34) | 39 (34) | 0.10 |
| Death from any cause — no. (%) | 139 (15) | 57 (15) | 55 (14) | 27 (24) | 0.03 |

* Plus-minus values are means ±SD.

† P values are based on one-way analysis of variance that compared the three *AQP1* genotypes.

Mayor morbimortalidad en genotipo TT

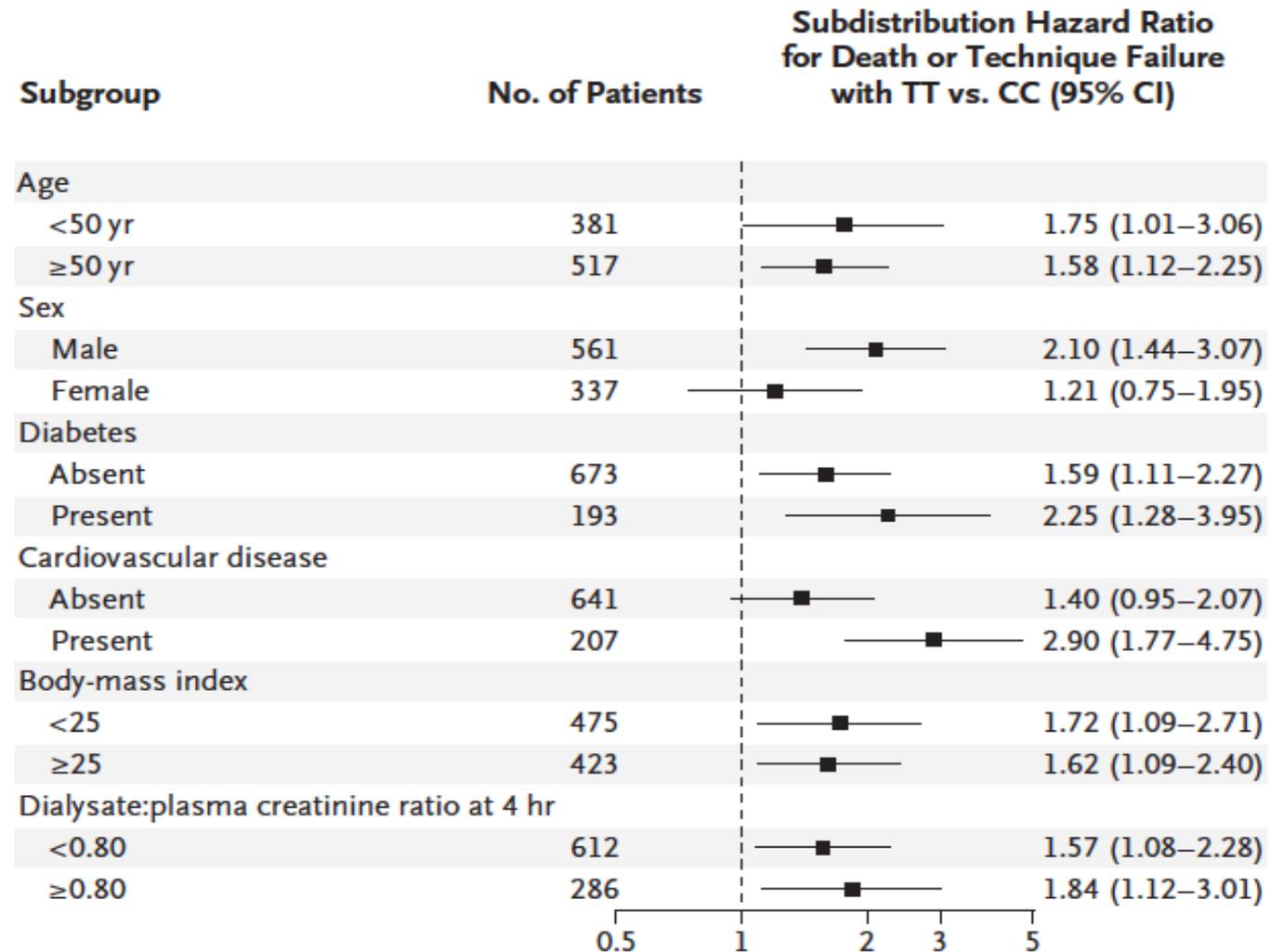
A Risk of Composite Outcome According to AQP1 Genotype at rs2075574



No. at Risk

| | 0 | 1000 | 2000 | 3000 | 4000 |
|----|-----|------|------|------|------|
| TT | 114 | 42 | 5 | 4 | 0 |
| CT | 400 | 168 | 32 | 3 | 0 |
| CC | 384 | 160 | 25 | 6 | 0 |

B Subgroup Analysis



Mensajes finales



- La UF en pacientes DP depende de la **microcirculación** y del **tejido intersticial**.
- En **primeros años de DP**, la UF depende fundamentalmente de la microcirculación: una gran superficie vascular efectiva provoca \uparrow difusión de solutos pequeños y \downarrow rápida gradiente osmótico.
- En **DP a largo plazo**, el FUF adquirido se debe al aumento de la superficie vascular efectiva, pero sobre todo a vasculopatía peritoneal y fibrosis intersticial.
 - Vasculopatía: \downarrow transporte por poros pequeños (estrechamiento de luces vasculares)
 - Fibrosis intersticial: \downarrow transporte de agua libre, probablemente por **pseudohipoxia inducida por la glucosa**, que estimula la expresión de GLUT-1 en los miofibroblastos intersticiales, aumentando así su captación de glucosa y \downarrow el gradiente de presión osmótica para la AQP-1.
- La **exposición peritoneal a la glucosa** es clave en el desarrollo de FUF adquirido a largo plazo, por lo que el objetivo es reducir esta exposición o usar inhibidores de los transportadores de glucosa.

MUCHAS GRACIAS

