

Fisiologia do transporte de fluidos e solutos através da membrana peritoneal

Physiology of fluid and solute transport across the peritoneal membrane

Autores

Anna Rita Aguirre¹

Hugo Abensur¹

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

RESUMO

Nesta revisão, são explicados os fenômenos envolvidos nas trocas de fluidos e solutos através da membrana peritoneal, tanto na situação fisiológica quanto no contexto da diálise peritoneal. Para tanto, são utilizados os modelos matemáticos desenvolvidos para estudo do transporte pela membrana, tais como o "Modelo de Poros" e o "Modelo Distributivo". Os ganhos científicos com as pesquisas nesse campo são contemplados e as áreas que merecem pesquisas adicionais também são citadas. Assim, o estado atual do conhecimento fisiológico a respeito dessa modalidade de terapia renal substitutiva, no que se refere aos eventos relacionados à membrana peritoneal, encontra-se sintetizado nesse manuscrito.

Palavras-chave: diálise peritoneal; epitélio; fibrose peritoneal.

ABSTRACT

In this review, phenomena involved in fluid and solute exchange through the peritoneal membrane, both in the physiologic and in the peritoneal dialysis settings, are explained. For that purpose, mathematical models developed for the study of molecule transport through the membrane, such as the "Pore Model" and the "Distributive Model" are used. Scientific accomplishments in the field are described and areas that require additional research are also cited. Knowledge about the physiologic mechanisms involved in this renal replacement therapy modality, concerning events directly related to the peritoneal membrane itself, is synthesized in this manuscript.

Keywords: epithelium; peritoneal dialysis; peritoneal fibrosis.

A DIÁLISE PERITONEAL COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

A diálise peritoneal (DP) tem sido utilizada como opção de modalidade de terapia renal substitutiva (TRS) no manejo da doença renal crônica (DRC) desde a década de 60.^{1,2} No Brasil, os primeiros programas de DP crônica foram iniciados na década de 80.^{3,4}

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, estima-se que 91.314 pacientes estejam em TRS no país. Destes, 9,4% estariam em DP, ou seja, 8.600 indivíduos,⁵ o que se assemelha à estatística mundial.⁶

A DP se utiliza das propriedades biofísicas inerentes à membrana peritoneal (MP) para a depuração de solutos e remoção do excesso de fluidos. Nesta revisão, serão abordados os fenômenos biológicos

envolvidos no transporte de moléculas através da MP.

A MEMBRANA PERITONEAL

O mesotélio peritoneal deriva do mesênquima embrionário. Ao longo da embriogênese, esse folheto passa por processos de dobra, formando a cavidade. O folheto parietal é irrigado pelas artérias da parede abdominal e o folheto visceral pelas artérias celíaca e mesentérica. Oitenta por cento da drenagem linfática da cavidade é feita pelos linfáticos subdiafragmáticos ao ducto linfático direito e ducto torácico esquerdo, numa taxa de 0,5 a 1 mL/min na DP, com variação de acordo com a frequência respiratória, decúbito e pressão intra-abdominal. Sua inervação é feita pelos nervos frênico, tóraco-abdominais, subcostais e pelo plexo lombosacral.

Data de submissão: 02/06/2013.

Data de aprovação: 16/09/2013.

Correspondência para:

Anna Rita Aguirre.

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 255, 7º andar, Cerqueira César. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05403-000.

E-mail: anna.rita@hc.fm.usp.br
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

DOI: 10.5935/0101-2800.20140013

O mesotélio peritoneal, um epitélio pavimentoso simples, é separado da camada submesotelial, composta por colágeno, fibroblastos, tecido adiposo, vasos sanguíneos e linfáticos, pela membrana basal.

O TRANSPORTE ATRAVÉS DA MEMBRANA

Dentre as camadas de resistência à passagem de fluidos e solutos entre sangue e líquido intracavitário, a principal barreira é o endotélio vascular dos capilares e das vênulas pós-capilares do peritônio.⁷ A membrana basal do endotélio, a matriz intersticial, as células do interstício, o mesotélio e sua membrana basal praticamente não oferecem dificuldade ao trânsito de pequenas moléculas.⁸

Para o estudo dos fenômenos envolvidos nas trocas através da MP, tanto no contexto fisiológico quanto patológico, foram elaborados modelos de transporte, que englobam as variáveis que podem interferir nessas trocas, permitindo simulação de situações clínicas específicas e a análise objetiva de casos clínicos. O mais conhecido desses modelos é o chamado “Modelo de poros”.

De acordo com o Modelo de poros, desenvolvido por Rippe *et al.*,⁹ poros de três tamanhos estariam presentes na membrana, regulando a passagem de moléculas de diferentes raios e massas moleculares. Os poros grandes, com 250 Å, perfariam menos de 0,01% do total de poros e permitiriam a passagem de moléculas com maior massa molecular, como as proteínas. Poros pequenos permitiriam a passagem de 99,7% dos pequenos solutos e poros ultrapequenos (ou ultraporos) permitiriam a passagem exclusiva de moléculas de água.

Do coeficiente total de ultrafiltração peritoneal (LpS), os poros pequenos correspondem a 90% e foram definidos, do ponto de vista estrutural, como as fendas intercelulares do endotélio,^{10,11} o que ainda não foi totalmente aceito.¹² Os ultraporos foram reconhecidos como moléculas de aquaporina-1. Os poros grandes, no entanto, são ainda ponto de controvérsia. Existem argumentos a favor de que seriam representados pelas organelas vesiculares vacuolares (VVO), agrupamentos de vesículas e vacúolos citoplasmáticos em cachos interligados por fenestras de abertura e fechamento regulados por diafragmas.¹³ As VVOs já foram relacionadas com a permeabilidade vascular de tumores, sendo positivamente estimuladas pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).¹³ Outros candidatos à representação dos grandes poros são

os intervalos intercelulares, de tamanho 3 a 4 vezes maior que as fendas intercelulares comuns.¹⁴ Apesar da incerteza a respeito da identidade estrutural dos poros, o modelo de três poros (MTP) se mostra adequado, do ponto de vista matemático, ao estudo da maior parte dos fenômenos envolvidos no transporte de fluidos e solutos na DP.

No transporte através da MP, a interação da molécula com o poro pode ser entendida de acordo com os conceitos de arraste ou convecção (S, do inglês “sieving”, que define a magnitude do transporte de soluto acoplado ao transporte de água) e de reflexão (σ , que determina sua efetividade osmótica) de solutos. Assim, a massa total de solutos que interage com a membrana se divide na porção que é capaz de atravessá-la e na que é refletida por ela, gerando força osmótica no compartimento de origem.

$$S = 1 - \sigma \text{ (equação 1)}$$

As forças de Starling atuantes em cada um dos compartimentos são essenciais na determinação do montante de trocas através da membrana após determinado período. As diferenças de pressão osmótica, hidráulica e coloidosmótica influenciam diretamente esse montante. Do ponto de vista prático, a concentração do agente osmótico utilizado, geralmente a glicose, o volume infundido e a pressão intra-abdominal exercida por ele são os parâmetros definidos pela prescrição da DP que interferem nos vetores de *Starling*.

Posteriormente ao MTP, foi elaborado o conceito de que os danos gerados à MP ao longo do tratamento crônico, como aumento de sua espessura, neoangiogênese e perda mesotelial, poderiam alterar os parâmetros até então utilizados em suas simulações.¹⁵ Assim, em um novo modelo, chamado “distributivo”, foi incorporada a distância de cada capilar à cavidade peritoneal.¹⁶ Essa variável torna-se mais importante com o tempo de tratamento, já que o espessamento da MP, característico da lesão de longo prazo, faz com que a contribuição de cada vaso ao transporte global de moléculas seja variável de acordo com sua profundidade no interstício.

No modelo distributivo, o glicocálice endotelial também passou a ser considerado. O glicocálice, composto por glicosaminoglicanos e proteoglicanos carregados negativamente, localiza-se na face luminal das células endoteliais. Há evidências indiretas de que dificulte o trânsito de outras moléculas com

carga negativa (proteínas) através da MP.¹⁷ Esse fator também interferiria no estudo das alterações da MP ao longo do tempo, já que o conceito corrente é de que capilares gerados por neoangiogênese, influenciada por TGF- β e VEGF secundariamente à exposição a ambiente hiperglicêmico, apresentam glicocálice menos exuberante e facilitam perda proteica.¹⁸

O conjunto desses conceitos deixa claro que, diferente de um hemodializador sintético, na DP os parâmetros envolvidos nas trocas são muito variáveis e menos previsíveis, já que a MP é um sistema biológico e, como tal, apresenta variabilidade de características interindividuais e em um mesmo indivíduo, ao longo do tempo e de acordo com os processos de lesão e reparo que sofre.

TRANSPORTE DE FLUIDOS

A ultrafiltração transcapilar (TCUF) ocorre nas duas direções, dirigida à cavidade e ao lúmen capilar. O fluxo de fluidos dos capilares peritoneais à cavidade se dá através de poros interendoteliais pequenos e através das células pela aquaporina-1. A absorção linfática de fluidos da cavidade peritoneal ocorre na maior parte pelos linfáticos da área subdiafragmática e, em menor intensidade, pelos linfáticos que drenam o mesotélio nas outras regiões da cavidade. De acordo com as diferenças de pressão hidrostática, osmótica e oncolítica, variam os fluxos através dessas vias.

Na fase inicial da permanência de uma solução glicosada na cavidade, quando o gradiente dialisato-plasma de concentração da molécula osmoticamente ativa (glicose) é máximo, a TCUF será também a mais intensa. Na medida em que o gradiente osmótico diminui, diminui o fluxo de água pelos poros pequenos e ultrapequenos, até se igualar, em magnitude, ao fluxo através dos linfáticos, em sentido oposto. Nesse momento, é encontrado o volume máximo de fluido intracavitário. A absorção de fluido através dos linfáticos ocorre de maneira contínua e varia, principalmente, de acordo com o gradiente de pressão hidráulica entre cavidade e lúmen vascular.¹⁹

Alguns trabalhos avaliaram as variações nos fluxos de fluido de acordo com as mudanças da pressão intra-abdominal (PIA). Quando se infunde líquido na cavidade, parte da pressão intracavitária se transmite à veia cava e é propagada de maneira retrógrada até os capilares peritoneais. Assim, o gradiente de pressão gerado entre cavidade e lúmen capilar é menor que o aumento absoluto da PIA. Abensur *et al.*²⁰ avaliaram nove

pacientes estáveis em DPAC, encontrando correlação positiva da PIA com a TCUF.

De maneira simplificada, na fase inicial da permanência de uma solução glicosada na cavidade a TCUF no sentido da cavidade é o principal componente do transporte de água através da MP e, com a redução do gradiente, a reabsorção linfática passa a ser mais importante.

Com as soluções baseadas em icodextrina, um polímero da glicose com massa molecular média de 5.000 a 6.500 Daltons, o perfil da curva de UF é alterado. A icodextrina não exerce sua capacidade de promover UF por meio de força osmótica, como a glicose, mas gera UF por manter pressão coloidosmótica intraperitoneal. A absorção desse polímero se dá basicamente pelos linfáticos, em torno de 40% do volume infundido depois de 12 horas de permanência.²¹

Recomenda-se o estudo do transporte de fluidos, na prática clínica, através do teste de equilíbrio peritoneal (PET), de Twardowski.²² Uma maneira simples de fazê-lo é por meio da medida do volume de UF após 1 hora de permanência da solução glicosada a 3,86%.²³ Quando menor que 400 mL, situação chamada de falência de ultrafiltração (UFF), existe relação com pior prognóstico clínico, especialmente quanto à evolução cardiovascular. Outras formas de estudar o transporte de fluidos já foram descritas, como a adição de dextran 70 à bolsa, que permite quantificar a reabsorção linfática através de sua dosagem no efluente, e a quantificação da queda inicial na concentração de sódio no dialisato (“*sodium dip*”), que permite avaliar a intensidade do transporte movido por diferença de concentração osmótica.

Mais recentemente, foi sugerida a participação, além da AQP-1, da AQP-4 no transporte de água movido por gradiente osmótico.⁸ A procura por outras vias para o transporte de água se deu porque o fluxo típico de fluido medido através de membranas biológicas é de cerca de 1 μ L/min/cm², diante de um gradiente de 500 mosm/kg e, de acordo com cálculos, os vasos próximos ao peritônio não seriam capazes de manter, por si só, essa taxa de trânsito de água. As moléculas de AQP-4 foram encontradas na membrana das células musculares submesoteliais, que são relativamente grandes e estão expostas a diferentes concentrações de solutos em suas faces opostas, já que a concentração do agente osmótico é decrescente no tecido quanto maior sua distância da cavidade.

Assim, a AQP-4 permitiria fluxo de líquido a favor do gradiente osmótico em cada face da membrana, de maneira que se estabelecería um fluxo contínuo de água em direção à cavidade. Na medida em que a célula perderia água ao interstício na sua face peritoneal, aumentaria sua osmolaridade citoplasmática, com entrada de água na outra face, onde o interstício se tornaria hipotônico. As noções sobre esse processo ainda são baseadas em trabalhos teóricos^{24,25} e são necessários estudos mais consistentes.

TRANSPORTE DE SOLUTOS

Considera-se, atualmente, que a passagem de moléculas de soluto através da membrana se dá através dos poros grandes e pequenos, sob influência de diversos fatores.

De acordo com a primeira lei de difusão de Fick, a taxa global de transporte de soluto depende da permeabilidade do peritônio à molécula, que é a razão entre o coeficiente de difusão livre do soluto sobre a distância a ser percorrida, além da área de superfície disponível para trocas e do gradiente de concentração do soluto entre os compartimentos.

Na equação 2, J_s representa a taxa de transferência de soluto, D_f o coeficiente de difusão livre, A , a área de superfície e ΔC , o gradiente de concentração entre os compartimentos.

$$J_s = D_f/D\chi.A\Delta C \text{ (equação 2)}$$

O produto da permeabilidade pela área de superfície ($D_f/D\chi.A$), também conhecido como MTAC (coeficiente de área de transferência de massa), é um dos parâmetros utilizados clinicamente para definir um indivíduo quanto a velocidade de transporte de pequenos solutos. MTACs maiores que 11 mL/min podem definir um paciente como portador de uma grande área de superfície peritoneal efetiva, o que é interpretado como sendo alto (ou rápido) transportador.²⁶ Em nosso meio, no entanto, o PET tradicional de Twardowski é o teste mais utilizado para esse fim, por ser um teste simples e econômico, com boa correlação clínica.

O transporte convectivo, ou arraste, de solutos ocorre associado ao transporte de água. É determinado pelo fluxo de água (J_v), pela concentração média de soluto na membrana e pelo coeficiente de reflexão de Staverman (σ) que, para uma membrana semipermeável ideal é igual a 1 e para uma membrana que não oferece nenhuma resistência, igual a zero.

Um dos fatores de maior influência é o tamanho da molécula. Quanto menor a massa molecular (MM), mais facilmente se dá o transporte.

$$MM = 4/3\pi r^3 \text{ (equação 3)}$$

Pode-se também descrever a seletividade da MP relacionando o MTAC de vários solutos com seus coeficientes de difusão em água, em vez de com sua MM, que não é o único determinante de sua velocidade de difusão; a densidade e o formato da molécula também poderiam influenciar sua movimentação.

Teoricamente, a contribuição da carga elétrica do soluto também poderia interferir em seu trânsito através da MP, mas a maior parte das evidências aponta para a ausência de seletividade por carga no transporte de moléculas maiores, talvez pela baixa densidade de cargas negativas fixas no peritônio, em comparação, por exemplo, com a membrana basal glomerular.

Uma possível explicação é a perda das cargas negativas pela exposição contínua dos tecidos peritoneais às altas concentrações de glicose das soluções de diálise, com perda do glicocálice endotelial. Em portadores de nefropatia diabética, observou-se essa perda no glomérulo.²⁷

Do ponto de vista hemodinâmico, o fluxo de sangue na MP tem uma relação fraca com a intensidade das trocas de soluto e, em modelos experimentais, apenas com reduções de fluxo de mais que 70% há redução significativa da intensidade de trocas. Por outro lado, a área de superfície vascular efetiva, que é a área realmente em contato com a solução de diálise, tem influência direta sobre esse trânsito de solutos.

ELETRÓLITOS

A concentração de sódio mais frequentemente presente nas soluções é próxima ou levemente mais baixa que a do plasma. Assim, o transporte de sódio se dá principalmente por convecção.²⁸ Mecanismos semelhantes se aplicam ao transporte de cálcio.^{28,29}

Para o potássio, o *clearance* difusivo é de cerca de 17 mL/min na diálise peritoneal intermitente,³⁰ com MTAC médio entre 12 e 16 mL/min em CAPD, com 24 mL/min na primeira hora.³¹⁻³³ Provavelmente, esses valores são altos por saída de potássio das células mesoteliais, promovida por um pH baixo e/ou hiperosmolaridade das soluções. Isso se traduz no alto coeficiente de “*sieving*” de potássio, já relatado

como maior que 1.0.³⁴ Pode-se concluir que eletrólitos carregados são transportados em taxas menores que o esperado pelas massas moleculares, independente se a carga é negativa ou positiva. Para o potássio, sua saída das fontes intracelulares na fase inicial da permanência fica favorecida.

A solução padrão de diálise peritoneal contém 1,75 mmol/L de Ca^{++} e 0,75 mmol/L de Mg^{++} . As concentrações iônicas normais desses eletrólitos no plasma são de 1,25 mmol/L para Ca^{++} e 0,55 mmol/L para Mg^{++} . Consequentemente, a diálise peritoneal leva à transferência de massa desses eletrólitos, do dialisato à circulação, por difusão, especialmente quando soluções que induzem pouco transporte convectivo são utilizadas. Balanços positivos de Ca^{++} (0,96 mmol/4h) e de Mg^{++} (0,21 mmol/4h) foram encontrados em pacientes estáveis em CAPD, com soluções de glicose a 1,36%.³⁵ O equilíbrio se aproxima de zero quando soluções glicosadas mais concentradas (3,86%) são utilizadas, por aumento da convecção do sangue ao dialisato, contrabalanceando a difusão em sentido oposto.^{28,35} Também estão disponíveis soluções com cálcio reduzido (1,25 mmol/L e 1 mmol/L), que visam promover balanço neutro ou negativo de cálcio.

MACROMOLÉCULAS

Macromoléculas, como as proteínas séricas, são transportadas da circulação à cavidade peritoneal numa taxa menor que solutos de baixa MM. Assim, suas concentrações no dialisato são geralmente baixas, sem atingir equilíbrio com as séricas.

O transporte transperitoneal de macromoléculas se dá principalmente pelos grandes poros e, diferentemente do transporte de solutos de baixo peso, que depende muito da área de superfície funcional do peritônio, o transporte de macromoléculas é determinado tanto pela área de superfície, quanto pela permeabilidade intrínseca da membrana, dependente de seu tamanho.³⁶ Existem controvérsias quanto ao principal mecanismo de transporte de macromoléculas, se por convecção induzida por força hidrostática³⁷ ou difusão restrita por tamanho.^{38,39}

De maneira geral, podemos considerar que o conhecimento atual a respeito do transporte de fluidos e solutos através do peritônio permitiu a construção de modelos matemáticos capazes de levar ao entendimento de diversas situações experimentais e clínicas envolvidas na diálise peritoneal, apesar da

ausência de esclarecimento das minúcias fisiológicas determinantes dos componentes do transporte. Análises moleculares das amostras de tecido têm possibilitado nomear esses componentes, e o que se nota é que os modelos matemáticos criados antes dessas descobertas podem ser considerados visionários. Dar continuidade às pesquisas nessa área é necessário, já que muitas questões ainda permeiam nossa forma teórica de compreender os fenômenos biológicos envolvidos no transporte peritoneal.

REFERÊNCIAS

1. Palmer RA. Peritoneal dialysis by indwelling catheter for chronic renal failure 1963-1968. *Can Med Assoc J* 1971;105:376-9.
2. Palmer RA, Quinton WE, Gray JE. Prolonged peritoneal dialysis for chronic renal failure. *Lancet* 1964;1:700-2.
3. Moraes TP, Pecoits-Filho R, Ribeiro SC, Rigo M, Silva MM, Teixeira PS, et al. Peritoneal dialysis in Brazil: twenty-five years of experience in a single center. *Perit Dial Int* 2009;29:492-8.
4. Mion Junior D, Romão Júnior JE. História da Nefrologia Brasileira. São Paulo: CVE - Casa Editorial Ventura; 1996. 196p.
5. Censo de diálise SBN 2011. Sociedade Brasileira de Nefrologia [Acessado em: 16 de dezembro de 2013]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br>
6. Lameire N, Van Biesen W. Epidemiology of peritoneal dialysis: a story of believers and nonbelievers. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:75-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2009.210>
7. De Vriese AS, White R, Granger DN, Lameire NH. The peritoneal microcirculation in peritoneal dialysis. In: Khanna R, Krediet RT (eds). *Nolph and Gokal's textbook of peritoneal dialysis*. New York: Springer; 2006. p.51-71.
8. Flessner MF. Peritoneal ultrafiltration: physiology and failure. *Contrib Nephrol* 2009;163:7-14. PMID: 19494589
9. Rippe B, Simonsen O, Stelin G. Clinical implications of a three-pore model of peritoneal transport. *Adv Perit Dial* 1991;7:3-9.
10. Karnovsky MJ. The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer. *J Cell Biol* 1967;35:213-36. PMID: 6061717 DOI: <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.35.1.213>
11. Rippe B, Haraldson B. How are macromolecules transported across the capillary wall? *Physiol Sci* 1987;2:135-38.
12. The physiology of peritoneal solute, water, and lymphatic transport. In: Khanna R, Krediet RT (eds). *Nolph and Gokal's textbook of peritoneal dialysis*. New York: Springer; 2009. p.137-72
13. Dvorak HF, Nagy JA, Feng D, Brown LF, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;237:97-132. PMID: 9893348
14. Bundgaard M. Transport pathways in capillaries-in search of pores. *Annu Rev Physiol* 1980;42:325-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ph.42.030180.001545>
15. Flessner MF. The effect of fibrosis on peritoneal transport. *Contrib Nephrol* 2006;150:174-80. PMID: 16721008
16. Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. A distributed model of peritoneal-plasma transport: theoretical considerations. *Am J Physiol* 1984;246:R597-607. PMID: 6720931
17. Haraldsson B, Rippe B. Orosomucoid as one of the serum components contributing to normal capillary permselectivity in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1987;129:127-35. PMID: 3565039 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1987.tb08047.x>

18. Zuurbier CJ, Demirci C, Koeman A, Vink H, Ince C. Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. *J Appl Physiol* 2005;99:1471-6. PMID: 16024521 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00436.2005>
19. Stelin G, Rippe B. A phenomenological interpretation of the variation in dialysate volume with dwell time in CAPD. *Kidney Int* 1990;38:465-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1990.227>
20. Abensur H, Romão Júnior JE, Prado EB, Kakehashi E, Sabbaga E, Marcondes M. Influence of the hydrostatic intraperitoneal pressure and the cardiac function on the lymphatic absorption rate of the peritoneal cavity in CAPD. *Adv Perit Dial* 1993;9:41-5.
21. Frampton JE, Plosker GL. Icodextrin: a review of its use in peritoneal dialysis. *Drugs* 2003;63:2079-105. PMID: 12962523 DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200363190-00011>
22. Twardowski ZJ, Nolph KO, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987;7:138-47.
23. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, Del Vecchio L, Dell'Oro C, Andrulli S, et al. Mini-peritoneal equilibration test: A simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2005;68:840-6. PMID: 16014064 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00465.x>
24. Frigeri A, Nicchia GP, Balena R, Nico B, Svelto M. Aquaporins in skeletal muscle: reassessment of the functional role of aquaporin-4. *FASEB J* 2004;18:905-7.
25. Waniewski J, Dutka V, Stachowska-Pietka J, Cherniha R. Distributed modeling of glucose-induced osmotic flow. *Adv Perit Dial* 2007;23:2-6.
26. van Esch S, Zweers MM, Jansen MA, de Waart DR, van Manen JG, Krediet RT. Determinants of peritoneal solute transport rates in newly started nondiabetic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2004;24:554-61.
27. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JA, Ince C, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006;55:1127-32. PMID: 16567538 DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1619>
28. Wang T, Waniewski J, Heimbürger O, Werynski A, Lindholm B. A quantitative analysis of sodium transport and removal during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1997;52:1609-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1997.492>
29. Martis L, Serkes KD, Nolph KD. Calcium carbonate as a phosphate binder: is there a need to adjust peritoneal dialysate calcium concentrations for patients using CaCO₃? *Perit Dial Int* 1989;9:325-8.
30. Brown ST, Ahearn DJ, Nolph KD. Potassium removal with peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1973;4:67-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1973.81>
31. Imholz AL, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT. Fluid and solute transport in CAPD patients using ultralow sodium dialysate. *Kidney Int* 1994;46:333-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1994.279>
32. Waniewski J, Heimbürger O, Werynski A, Lindholm B. Aqueous solute concentrations and evaluation of mass transport coefficients in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:50-6.
33. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Lindholm B. A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1992;41:1320-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1992.196>
34. Waniewski J, Werynski A, Heimbürger O, Lindholm B. Simple models for description of small-solute transport in peritoneal dialysis. *Blood Purif* 1991;9:129-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000170009>
35. Merchant MR, Hutchinson AJ, Butler SJ, Boulton H, Hintchcliffe R, Gokal R. Calcium, magnesium mass transfer and lactate balance study in CAPD patients with reduced calcium/magnesium and high lactate dialysis fluid. *Adv Perit Dial* 1992;8:365-8.
36. Krediet RT, Zuyderhoudt FM, Boeschoten EW, Arisz L. Peritoneal permeability to proteins in diabetic and non-diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephron* 1986;42:133-40. PMID: 3945351 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000183652>
37. Rippe B, Haraldsson B. Fluid and protein fluxes across small and large pores in the microvasculature. Application of two-pore equations. *Acta Physiol Scand* 1987;131:411-28. PMID: 3321914 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1987.tb08257.x>
38. Leypoldt JK, Blindauer KM. Convection does not govern plasma to dialysate transport of protein. *Kidney Int* 1992;42:1412-8. PMID: 1474774 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1992.435>
39. Krediet RT, Koomen GC, Koopman MG, Hoek FJ, Struijk DG, Boeschoten EW, et al. The peritoneal transport of serum proteins and neutral dextran in CAPD patients. *Kidney Int* 1989;35:1064-72. PMID: 2468815 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1989.91>