

Glukózu-šetřící režim peritoneální dialýzy

Li PKT, Culleton BF, Ariza A, et al. Randomized, controlled trial of glucose-sparing peritoneal dialysis in diabetic patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24, doi:10.1681/ASN.2013080823

Dialyzovaní pacienti mají nadále vysoké riziko kardiovaskulární mortality v porovnání s obecnou populací stejného věku. Ačkoli se celkové přežití pacientů na peritoneální dialýze (PD) či hemodialýze (HD) se nezdá být odlišné, specifické vlastnosti obou forem léčby mohou přispět k rozdílům v základních mechanismech vedoucích k morbiditě a úmrtí. Populace na PD má vícero modifikovatelných kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů včetně dyslipidémie, hypertenze, kouření, obezity a faktorů asociovaných s urémií (např. vaskulární kalcifikace, zánět, endoteliální dysfunkce a oxidační stres) (Krediet, 2010). Tekutinové přetížení a expozice glukóze obsažené v peritoneálních dialyzačních roztocích zřejmě také významně přispívají ke KV mortalitě u pacientů na PD (Krediet, 2010).

Nedávná randomizovaná, kontrolovaná studie provedená v Mexiku prokázala zlepšení kontroly vícečetných metabolických proměnných u léčby založené na icodextinu u diabetiků na PD s vyšším peritoneálním transportem (Paniagua, 2009). Navíc bylo u PD pacientů léčených roztoky obsahujícími aminokyseliny místo glukózy prokázáno zlepšení metabolismu glukózy a lipidů.

Na základě těchto informací byla navržena studie IMPENDIA zkoumající možné zlepšení metabolické kontroly při použití roztoků Physioneal, Extraneal, Nutrineal (P-E-N) versus použití pouze Dianealu u diabetiků podstupujících kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD) a automatizovanou peritoneální dialýzu (APD). IMPENDIA byla prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená, multicentrická, mezinárodní studie s paralelními skupinami trvající šest měsíců. Pro nedostatečně rychlý nábor pacientů do této studie k ní byla připojena studie EDEN hodnotící Dianeal, Extraneal a Nutrineal (D-E-N) versus samotný

Dianeal u diabetiků na CAPD. Byla to samostatně probíhající studie u pacientů z Kolumbie, kde byl Dianeal nahrazen Physionealem v rámci jinak identického uspořádání studie. Z důvodu nedostupnosti roztoků Physioneal v Kolumbii byl však místo toho použit Dianeal. Vzhledem k tomu, že Dianeal a Physioneal mají podobné koncentrace glukózy, domnívají se autoři studie, že analýza kombinovaných výsledků obou studií poskytuje legitimní zhodnocení bezpečnosti a účinnosti glukózu-šetřících režimů PD v porovnání s konvenčními režimy PD u diabetiků na PD. Předem, ještě před dokončením plánu statistické analýzy a uzamčením databázi, bylo rozhodnuto, že údaje z obou studií budou sloučeny do kombinované analýzy. V této souvislosti je třeba podotknout, že pro studii IMPENDIA bylo v České republice otevřeno několik center, v nichž se však za dobu více než jednoho roku nepodařilo zařadit žádného pacienta, a proto byla centra postupně uzavřena.

V období od února 2008 do ledna 2011 bylo 251 pacientů (180 ve studii IMPENDIA a 71 ve studii EDEN) zařazeno a náhodně přiděleno k léčené ($n = 124$) či kontrolní ($n = 127$) skupině. Bylo zjištěno, že během šesti měsíců léčby se v ITT populaci průměrný profil glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) snížil v léčené skupině, ale v kontrolní skupině zůstal nezměněn ($p = 0,006$). Rozdíly mezi oběma skupinami byly pozorovány již po třech měsících a pokračovaly až do ukončení studie. V *post hoc* analýze nebyl nalezen žádný vztah mezi těmito rozdíly v HbA_{1c} a používáním inzulinu či perorálních antidiabetik. Signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami byly pozorovány i u některých lipidů a lipoproteinů. Konkrétně byly rozdíly mezi oběma skupinami zjištěny v sérových koncentracích triglyceridů (TG) (1,7 vs. 2,2 mmol/l; $p < 0,002$), VLDL cholesterolu (0,8 vs. 0,9 mmol/l; $p < 0,003$) a apolipoproteinu B (apoB) (0,9 vs. 0,99 g/l; $p < 0,03$). Snížení cholesterolu v léčené skupině oproti skupině kontrolní (4,8 vs. 5,1 mmol/l; $p = 0,07$) nedosáhlo statistické významnosti. V *post hoc* analýze nebyl nalezen žádný vztah mezi těmito rozdíly mezi skupinami a používáním inzulinu či perorálních antidiabetik. Rozdíly mezi skupinami nebyly pozorovány ani u zbývajících sekundárních parametrů kromě změny sérového albuminu. V kontrolní skupině se průměrná sérová koncentrace albuminu zvýšila o 0,6 g/l, zatímco v léčebné skupině se snížila o 0,5 g/l, pravděpodobně v důsledku mírné retence tekutin.

Autoři uzavírají, že využití PD preskripce se sníženou zátěží glukózou může zlepšit metabolické parametry u diabetiků léčených peritoneální dialýzou. Připouští současně možnost, že tento typ preskripce může být spojen s určitým zvýšením extracelulárního objemu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Předkládaná komentovaná studie je největší mezinárodní, multicentrická, randomizovaná a kontrolovaná studie hodnotící účinek PD roztoků s nízkým obsahem glukózy na metabolický stav diabetických pacientů. Při PD jsou pacienti exponováni vysoké náloži glukózy obsažené v dialyzačních roztocích. Pacienti mohou absorbovat glukózu v množství až 200 g denně v závislosti na koncentraci glukózy v použitém PD roztoku a transportní charakteristice peritonea. Pacienti léčení PD mají vícero metabolických rizikových faktorů včetně dyslipidémie (zvýšené triglyceridy, VLDL) a hyperglykémie. Intraperitoneální instilace glukózy může u diabetiků zhoršit kontrolu glykémie a potenciálně si vyžádat i zvýšené dávky inzulinu či jiných antidiabetik. Přitom u pacientů na PD je špatná kontrola glykémie dle většiny studií spojena se zvýšenou mortalitou. Relativní riziko úmrtí se v porovnání s referenčními hodnotami HbA_{1c} v rozmezí 6,0–6,9 % zvýšilo na 1,10 při hodnotách HbA_{1c} 7,0–7,9 % a na 1,28 při hodnotách

8,0–8,9 %. Vyšší HbA_{1c} je navíc spojen se zvýšenou KV mortalitou i u nediabetiků podstupujících PD (Duong, 2011; Dheir, 2012).

Již dosud provedené menší, nerandomizované studie naznačovaly, že režimy PD šetřící glukózu mohou zlepšit kontrolu glykémie u diabetiků podstupujících PD (snížení variability koncentrace glukózy, snížení koncentrace HbA_{1c}) i u nediabetiků (pokles inzulinémie a snížení inzulinové rezistence) (Opatrná, 2002). Teprve studie IMPENDIA potvrzuje s definitivní platností, že režim PD s nízkou intraperitoneální náloží glukózy snižuje hodnotu HbA_{1c} . Znamená to automaticky též snížení mortality takto léčených pacientů? V předcházejících studiích (u 101 a 2 798 pacientů) bylo pozorováno vyšší riziko úmrtí u pacientů na PD se špatnou kompenzací glykémie a s vyššími hodnotami glykovaného hemoglobinu. V nedávno publikované studii (pouze 91 pacientů, retrospektivní studie) tento vztah prokázán nebyl, je však zřejmé, že vzhledem k slabší metodice provedení má tato studie podstatně menší relevanci.

Nelze pominout ani příznivý vliv nízkoglukózových PD režimů na snížení hodnot krevních tuků, které ve studii IMPENDIA bylo signifikantní u TG, VLDL a apoB, u celkového cholesterolu nedosáhlo statistické významnosti. Základním rysem uremické dyslipidémie je zvýšení triglyceridů a nízká koncentrace HDL cholesterolu. Hyperapobetalipoproteinémie, která dále zvyšuje riziko aterosklerózy, se zdá být u PD pacientů velmi častá. Zlepšení lipidového profilu navozené nízkoglukózovým režimem PD lze tak společně se zlepšením kompenzace diabetu považovat za předpoklad pro snížení rizika aterosklerózy a jejích komplikací u pacientů na PD. Tento potenciální přínos by však vyžadoval vyhodnocení ve studii zaměřené na získání mortalitních dat.

Překvapivým zjištěním byl rozdíl v sérové koncentraci albuminu mezi léčenou a kontrolní skupinou studie IMPENDIA. V rámci studie IMPENDIA není možné najít pro tento nálezný jednoznačné vysvětlení. Je nepravděpodobné, že by to bylo dáno dilučním účinkem icodextrinu a jeho metabolitů, které sice mohou vést k expanzi plazmatického objemu, ta by však byla kompenzována ultrafiltrací navozenou icodextrinovým roztokem. Mezi léčenou a kontrolní skupinou také nebyl pozorován rozdíl v přírůstku hmotnosti, klinickém posouzení stavu hydratace, end-diastolického volumu levé srdeční komory při vyšetření MR, ani korelace mezi albuminem a dalšími markery diluce včetně natria a hemoglobinu. Je možné, že za pokles albuminu jsou zodpovědné jiné mechanismy než diluce, např. zrychlení peritoneálního transportu pozorované v některých studiích při užití biokompatibilních roztoků, případně akutní přechodná (např. infekční) komplikace.

Lze uzavřít, že rozsáhlá a metodicky kvalitní studie IMPENDIA potvrdila, že nízkoglukózové režimy peritoneální dialýzy vedou ke zlepšení metabolického profilu pacientů na PD. Poskytují tak předpoklad pro zpomalení progresu aterosklerotických změn. Zda se to promítne i do snížení morbidit a mortality pacientů na PD, bude muset být zkoumáno ve studiích s časovým horizontem delším než šest měsíců, které byly vyhrazeny pro IMPENDIA.

Literatura

- Dheir H, Ozkahya M, Kircelli T, et al. Glycosylated hemoglobin levels are associated with cardiovascular events in nondiabetic peritoneal dialysis patients. *J Nephrol* 2012;25:107–112.
- Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1041–1048.
- Krediet RT, Balafoutis O. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:451–460.
- Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, et al. Icodextrin improves metabolite and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int* 2009;29:422–432.
- Opatrná S, Racek J, Stehlík P, et al. Effect of dialysis solution with icodextrin on ultrafiltration and selected metabolite parameters in patients treated with peritoneal dialysis. *Čas Lék Čes* 2002;141:281–285.