

Vztah mezi peritoneální expozicí glukóze a jejím degradačním produktům s charakteristikami peritoneální membrány u PD pacientů: sekundární analýza studie balANZ

Nataatmadja MS, Johnson DW, Pascoe EM, et al.; balANZ Trial Investigators. Associations between peritoneal glucose exposure, glucose degradation product exposure, and peritoneal membrane transport characteristics in peritoneal dialysis patients: secondary analysis of the balANZ trial.

Perit Dial Int 2018;38:349–355.

Glukóza je základní osmotické činidlo užívané v peritoneálních dialyzačních roztocích v různých, ale vždy vysokých koncentracích (75,5–214 mmol/l) k navození ultrafiltrace. Podávání jakékoliv substance do peritoneální dutiny je nefyziologické, včetně glukózy. Je doloženo, že glukóza v peritoneálních dialyzačních roztocích má nežádoucí lokální účinky ve smyslu ztlustění membrány, vaskulopatie, dále nežádoucí účinky imunologické – zvýšenou sekreci zánětlivých cytokinů a zhoršení fagocytózy. Patogenetickým mechanismem těchto účinků pravděpodobně není pouze glukóza, jak naznačují výsledky i této předkládané studie, ale spíše vliv pokročilých produktů glykace (AGE) a přímé cytotoxicity degradačních produktů glukózy (GDP) na peritoneum. Důsledky mohou být anatomické, a tudíž i funkční – vedou ke změně permeability peritoneální membrány, a mohou tedy ovlivnit i morbiditu a mortalitu peritoneálně dialyzovaných (PD) nemocných. Dosud provedené studie zkoumající toto téma byly tzv. single-center, observačního charakteru, na malé populaci studovaných pacientů a do značné míry s protichůdnými výsledky. Předkládaná studie je sekundární analýzou studie balANZ, což je prospektivní, randomizovaná, multicentrická, nezaslepená kontrolovaná studie.¹ Zahrnovala 185 incidentních PD pacientů z 15 center ve třech zemích (Austrálie, Nový Zéland a Singapur). Byl v ní porovnáván vliv biokompatibilního PD roztoku s neutrálním pH a s nízkým obsahem degradačních produktů glukózy (GDP) (Balance; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Německo) oproti konvenčnímu roztoku (stay*safe; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Německo). Velikost vstupní expozice glukóze za den byla zdokumentována u 165 ze 185 pacientů zařazených do původní studie. Tito

pacienti (průměrný věk 58,1 roku, 55 % mužů, 33 % diabetiků) byli zařazeni do sekundární analýzy v rámci předkládané studie. Podle velikosti denní expozice glukóze byli pacienti rozděleni do kvartilů, přičemž druhý a třetí kvartil byl sloučen k vytvoření referenční skupiny.

Expozice glukóze byla počítána jako součin objemu dialyzátu (l) a koncentrace glukózy v dialyzátu (g/l) každého vaku použitého v denní preskripci a pak byl proveden součet, takže celkovou denní expozici glukóze lze vyjádřit v g/den. Charakteristiky peritoneální membrány byly hodnoceny pomocí klasického peritoneálního ekvilibračního testu k určení poměru kreatininu v dialyzátu ku séru v měsících 1, 6, 12, 18 a 24.

Výsledky

Na základě velikosti vstupní expozice glukóze byli pacienti rozděleni do tří skupin – 1 = první kvartil, 2 = druhý a třetí kvartil, 3 = čtvrtý kvartil. Tyto tři skupiny pacientů měly podobné demografické a klinické charakteristiky i podobné zastoupení biokompatibilních roztoků a modalit PD, s výjimkou diurézy a ultrafiltrace, kde vyšší expozice glukóze byla logicky spojena s nižší diurézou a s větším denním objemem ultrafiltrace. Peritoneální expozice glukóze se v průběhu času zvyšovala (koeficient 1,49, 95% interval spolehlivosti 1,07–1,92, $p < 0,001$). Expozice glukóze se signifikantně zvýšila ve skupině 1 (vstupně nejnižší expozice glukóze, $p < 0,001$), v ostatních skupinách zvýšení nedosahovalo statistické významnosti.

Vstupní hodnota D/P pro kreatinin (poměr koncentrace kreatininu v dialyzátu ke koncentraci v plazmě) se nacházela v rozsahu od 0,44 do 0,94, průměrně 0,64, a změny D/P nekorelovaly se změnou velikosti expozice glukóze ani

ve skupině konvenčních roztoků, ani ve skupině roztoků biokompatibilních (fyziologické pH, nízký obsah degradačních produktů glukózy). K podobným výsledkům vedla statistická analýza kontinuálních a kategorických proměnných. Byla však pozorována zajímavá souvislost – dvojsměrná interakce v závislosti na typu PD roztoku: u pacientů léčených konvenčním PD roztokem byl zjištěn vyšší nárůst charakteristik peritoneálního transportu s dobou trvání peritoneální dialýzy než u pacientů, jimž byly podávány biokompatibilní roztoky, což potvrzuje nálezy z předchozí studie.²

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

*Striktně viděno je výsledek této studie negativní – velikost zátěže peritonea glukózou nekoreluje se zrychlováním/zvyšováním transportních charakteristik peritonea měřených podle poměru kreatininu v dialyzátu k séru ve čtvrté hodině peritoneálního ekvilibračního testu. Z klinického hlediska je však nesmírně důležité zjištění, že při užití biokompatibilních roztoků dochází v průběhu času k menšímu poškození transportních charakteristik peritonea než při užití roztoků konvenčních, a to, jak vyplývá z výše uvedeného, nezávisle na peritoneální náloži glukózy. Potvrzuje se tedy, že glukóza sama o sobě není nejtoxicitější substancí v peritoneálních dialyzačních roztocích? Jaké jiné faktory to mohou být, zjistíme, když porovnáme složení obou testovaných roztoků, biokompatibilního Balance a konvenčního stay*safe. Oba roztoky obsahují stejné koncentrace glukózy, laktátu, mají stejnou osmolalitu. Biokompatibilní má však téměř fyziologické pH 7, hodnota pH u stay*safe je podstatně nižší. Toto jsou rutinně měřitelné, oficiálně uváděné proměnné. Z výzkumných prací je známo, že biokompatibilní roztoky obsahují podstatně méně degradačních produktů glukózy díky speciálnímu výrobnímu procesu. Na základě těchto informací lze tedy usuzovat, že za toxicitu konvenčních PD roztoků jsou pravděpodobně zodpovědné právě degradační produkty glukózy, případně silně kyselé pH, jak ostatně na-*

Autoři uzavírají, že zrychlení peritoneálního transportu v průběhu doby léčení peritoneální dialýzou není statisticky/matematicky přímo spojeno s velikostí expozice peritonea náloží glukózy. Bylo však prokázáno, že při užití biokompatibilních roztoků nedochází k tak rychlým změnám transportních charakteristik peritonea jako při podávání roztoků konvenčních, a to naznačuje, že větší vliv než glukóza mají pravděpodobně degradační produkty glukózy a pokročilé produkty glykace, v souladu s trendy pozorovanými v minulých studiích.

značují i další studie.²⁻⁵ Zejména posledně jmenovaná studie je relevantní díky velikosti souboru – zahrnovala 366 pacientů s maximální dobou trvání peritoneální dialýzy až 7,5 roku. Pacienti, jimž byly podávány konvenční PD roztoky, trpěli neustálým zvyšováním peritoneálního transportu, na rozdíl od pacientů léčených biokompatibilními roztoky, kde navyšování peritoneálního transportu dosáhlo fáze plateau po asi dvou letech a dále už nenarůstalo. Navíc epizoda peritonitidy při podávání konvenčních PD roztoků vedla ke zvýšení/urychlení peritoneálního transportu, zatímco při léčbě biokompatibilními roztoky se tento parametr neměnil.

Závěrem lze konstatovat, že výsledky této a podobných studií dávají naději, že se zvýšená biokompatibilita PD roztoků příznivě odrazí v klinických výsledcích, konkrétně v delším udržení funkce peritonea jako dialyzační membrány. Bylo by to jistě satisfakcí pro všechny výzkumníky v tomto oboru, ať už akademiky, nebo pracovníky farmaceutických společností a průmyslu, jejichž angažmá posunulo, zdá se, úroveň vědy a znalostí od teorie k praxi, a v klinické praxi ku prospěchu našich těžce nemocných pacientů. Otázkou zůstává, zda konvenční PD roztoky mají ve světle těchto informací ještě vůbec místo při léčení PD pacientů v průmyslově rozvinutých zemích.

LITERATURA

1. Johnson DW, Brown FG, Clarke M, et al. The effect of low glucose degradation product, neutral pH vs standard peritoneal dialysis solutions on peritoneal membrane function: the balANZ trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4445–4453.
2. Cho Y, Johnson DW, Vesey DA, et al. Dialysate interleukin-6 predicts increasing peritoneal solute transport rate in incident peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol* 2014;15:8.
3. Opatrná S, Popperlová A, Kalousová M, Zima T. Low glucose degradation product peritoneal dialysis regimen is associated with lower plasma EN-RAGE and HMGB-1 proinflammatory ligands of receptor for advanced glycation end products. *Ther Apher Dial* 2014;18:309–316.
4. Tonar Z, Opatrná S, Křížková V, et al. A case study on peritoneal dialysis with biocompatible peritoneal dialysis fluid: increase in submesothelial compact zone thickness but not vessel density. *Ther Apher Dial* 2010;14:438–441.
5. Elphick EH, Teece L, Chess JA, et al. Biocompatible Solutions and Long-Term Changes in Peritoneal Solute Transport. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1526–1533.