

Studie IMPENDIA potvrzuje lepší metabolický profil pacientů léčených nízkoglukózovým režimem peritoneální dialýzy

Peritoneální dialýza (PD) je etablovaná metoda náhrady funkce ledvin, která zajišťuje nemocným podobné klinické výsledky (přežívání) jako hemodialýza a podobnou, pravděpodobně však ještě lepší kvalitu života. Dialyzovaní pacienti mají nadále vysoké riziko kardiovaskulární mortality v porovnání s obecnou populací stejného věku. Ačkoli se celkové přežití nezdá být odlišné mezi pacienty na PD či HD, specifické vlastnosti obou forem léčby mohou přispět k rozdílům v základních mechanismech vedoucích k morbiditě a úmrtí. Populace na PD má vícero modifikovatelných 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 možnosti zlepšení metabolické kontroly při použití Physionealu, Extranealu, Nutrinealu (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 6 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 designu 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 databází, bylo rozhodnuto, že údaje z obou studií budou sloučeny do kombinované analýzy.

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. V intervenované skupině došlo ve větším počtu případů k vyřazení pacienta, důvodem byl vyšší počet úmrtí, transplantace ledviny a odstoupení od studie ze strany pacienta). V základních charakteristikách skupin pacientů po randomizaci nebyly shledány významné rozdíly.

Bylo zjištěno, že během 6 měsíců léčby se v intencion-to-treat populaci průměrný profil HbA1c snížil v léčené skupině, ale v kontrolní skupině zůstal nezměněn (P = 0,006). Rozdíly mezi oběma skupinami byly pozorovány již po 3 měsících a pokračovaly až do ukončení studie. V post hoc analýze nebyl nalezen žádný vztah mezi těmito rozdíly v HbA1c a používáním inzulínu či perorálních antidiabetik. Signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami byly pozorovány i u některých lipidů a lipoproteinů. Konkrétně byly rozdíly mezi oběma skupinami zjištěny u hladin triglyceridů v séru (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 (90 vs. 99 mg/dl, 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 inzulínu či perorálních antidiabetik. U zbývajících sekundárních parametrů nebyly pozorovány

rozdíly mezi skupinami kromě změny sérového albuminu. V kontrolní skupině se průměrná sérová hladina albuminu zvýšila o 0,6 g/l, zatímco v léčebné skupině se průměrná sérová hladina albuminu snížila o 0,5 g/l, pravděpodobně v důsledku mírné retence tekutin.

Co se týče bezpečnosti, uvádějí autoři, že počet nemocných, kteří měli nějaký nežádoucí účinek, se mezi léčenou a kontrolní skupinou nelišil, avšak počet nežádoucích účinků vztažených k PD roztoku byl vyšší v intervenované skupině ve srovnání se skupinou kontrolní (34 vs. 14). Pacienti v kontrolní skupině měli více nežádoucích účinků týkajících se kardiovaskulárního systému, pacienti intervenovaní měli nežádoucí účinky spíše gastrointestinální, endokrinní, neurologické a muskuloskeletální. Co se týče závažných nežádoucích účinků (život ohrožujících nebo těch, které si vynutily hospitalizaci), bylo jich více v intervenované skupině a týkaly se především kardiovaskulárního systému nebo infekcí.

Na základě výsledků studie lze soudit, že využití PD preskripce se sníženou zátěží glukózou může zlepšit metabolické parametry u diabetiků léčených peritoneální dialýzou. Současně je nutno připustit, že tento typ preskripce může být spojen s určitým zvýšením extracelulárního objemu.

Jaký je klinický dopad předkládané studie, která je největší tohoto zaměření, mezinárodní, multicentrická, randomizovaná a kontrolovaná?

Při PD jsou pacienti exponováni velkou náloží 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 inzulínu 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 6,0–6,9 % HbA1c v rozmezí 7,0–7,9 % zvýšilo na 1,10 a v rozmezí 8,0–8,9 % na 1,28. Vyšší HbA1c je navíc spojen se zvýšenou KV mortalitou i u nediabetiků podstupujících PD (Duong, 2011; Dheir, 2012).

Již v minulosti provedené menší, nerandomizované studie naznačovaly, že glukózu-šetřící PD režimy (tedy s využitím icodextrinu a aminokyselin) mohou zlepšit kontrolu glykémie u diabetiků podstupujících PD (snížení variability koncentrace glukózy, snížení koncentrace HbA1c) i nediabetiků (pokles inzulínémie a snížení inzulínové rezistence) (Opatrná, 2002). Teprve studie IMPENDIA potvrzuje s definitivní platností, že PD režim s nízkou intraperitoneální náloží glukózy HbA1c skutečně snižuje. Znamená to automaticky též snížení mortality takto léčených pacientů? V předcházejících studiích (u 101 a 2798 pacientů) bylo pozorováno vyšší riziko úmrtí u PD pacientů se špatnou kompenzací glykémie a s vyššími hladinami 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 nízký HDL cholesterol. Hyperapobetalipoproteinémie se zdá být velmi častá u PD pacientů a dále zvyšuje riziko aterosklerózy. 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 PD pacientů. Tento potenciální přínos by však vyžadoval vyhodnocení ve studii zaměřené na získání mortalitních dat.

Překvapivým zjištěním byl rozdíl v sérovém 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 efektem icodextrinu a jeho metabolitů, které sice mohou vést k expanzi plazmatického objemu, ta by však byla hned kompenzována ultrafiltrací navozenou icodextrinovým roztokem. Také nebyl mezi léčenou a kontrolní skupinou pozorován rozdíl ve váhovém přírůstku, klinickém posouzení stavu hydratace, end-diastolického volumu levé komory srdeční při vyšetření MR, ani nebyla nalezena 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.

Dalším překvapivým zjištěním studie byl větší počet hypertenzních krizí a epizod akutního srdečního selhání, které se vyskytly v intervenované skupině, tedy skupině, která měla v preskripci icodextrin. Přestože účelem podání icodextrinu v této studii bylo eliminovat expozici glukóze, tento roztok obvykle generuje dobrou ultrafiltraci a je proto užíván k udržení správného stavu hydratace tam, kde je ultrafiltrace s glukózovými roztoky nedostatečná. Navíc charakter ultrafiltrace při PD je kontinuální, takže krevní tlak bývá při PD dobře kontrolovaný. Design studie neumožňuje rozkrýtí těchto náleznů.

Při každém režimu, který má za cíl zlepšení kompenzace diabetu, může být vyšší riziko hypoglykemických příhod. V intervenované skupině byly pozorovány čtyři hypoglykémie na rozdíl od skupiny kontrolní, kde nebyla pozorována žádná.

Lze uzavřít, že rozsáhlá a metodicky kvalitní studie IMPENDIA potvrdila, že nízkoglukózové režimy peritoneální dialýzy vedou ke zlepšení metabolického profilu PD pacientů. Dávají tak předpoklad pro zpomalení progresu aterosklerotických změn. Studie současně upozornila na možnou subklinickou retenci tekutin, a to i u pacientů léčených icodextrinem, a potvrdila riziko vzniku hypoglykémie při snaze o těsnou kompenzaci diabetu.

Zda se zlepšení metabolického profilu při užití nízkoglukózových dialyzačních režimů promítne i do snížení

morbidity a mortality PD pacientů, bude muset být zkoumáno ve studiích s časovým horizontem delším než 6 měsíců, které byly vyhrazeny pro IMPENDIA.

LITERATURA

1. Li PKT, Culeton BF, Ariza A et al. Randomized, Controlled Trial of Glucose-Sparing Peritoneal Dialysis in Diabetic Patients. *J Am Soc Nephrol* 24, 2013, e pub ahead of print.
2. Krediet RT, Balafa O. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:451-460.


3. 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.

4. 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;10:41-1048.

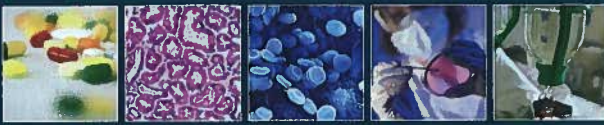
5. Dheir H, Ozkahya M, Kircelli T et al. Glycosylated hemoglobin levels are associated with cardiovascular events in nondiabetic peritoneal dialysis patients. *J Nephrol* 2012;25:107-112.

6. 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. *Cas Lek Cesk* 2002;141(9):281-5.

Ondřej Viklický a kol.



PREDIALÝZA



Editoři:

- Ondřej Viklický
- Sylvie Dusilová Sulková
- Ivan Rychlík
- Vladimír Tesár

Spoluautoři:

- Petr Bonček
- Jaromír Eiselt
- Lidmila Francová
- Martin Havrdla
- Miloslava Horáčková
- Zdeňka Hrošková
- Karel Krejčí
- Jan Mareš
- Sylvie Opatrná
- Alena Paříková
- Tomáš Reischig

- Jana Reiterová
- Romana Ryšavá
- Tomáš Seeman
- Janka Slatinská
- Roman Sraňanek
- František Svára
- Vladimír Teplan
- Josef Zadražil
- Marcela Znojova
- Kamil Zambach

maxdorf jessenius

...právě vychází