

Glükózterhelés a peritonealis dialízisben

Újabb elméleti megfontolások

Mácsai Emília dr.¹ ■ Kiss István dr.^{2,3}

¹B. Braun Avitum Hungary 3. Sz. Dialízisközpont, Csolnoky Ferenc Kórház, I. Belgyógyászat, Veszprém

²B. Braun Avitum Hungary 1. Sz. Dialízisközpont, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
Nephrologia-Hypertonia Profil és Aktív Geriátriai Részleg, Budapest,

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika,
Geriátriai Tanszéki Csoport, Budapest

A peritonealis dialízis jelentősége a vesepótló kezelésben várhatóan növekedni fog, emiatt különösen fontos a peritonealis dialízis technológiájának legfőbb hátrányát jelentő glükózexpozíció újragondolása, az adverb hatások minimalisra csökkentése, amely a PD-oldatok további fejlesztésétől várható. Az első lépést a jelenlegi konvencionális glükózalapú PD-oldatok lokális és szisztémás káros hatásainak csökkentésében a biokompatibilis és nem glükózalapú modern PD-oldatok kifejlesztése jelentette. Egyelőre – limitált tapasztalatok alapján – nincsenek egyértelmű adatok a jobb klinikai kimenetelre. Felmerül az elméleti összefüggés a PD ritka szövődeményeként kialakuló enkapszuláló peritonealis sclerosis és a peritonealis felszín lokális tartós glükózirritációja között. A szisztémás glykaemiás terhelés mértéke az aktuális állapotot tükröző szövetiglükóz-monitorozással, a hosszabb távon kialakuló kumulatív károsodás a bőr-autofluoreszcencia mérése útján követhető, a klinikai gyakorlatban azonban egyelőre egyik módszer sem kiterjedten használt. A modalitásból eredően fokozottabb a cardiovascularis betegségek rizikója, ezek mielőbbi diagnosztikája és kezelése kiemelt fontosságú. A diabetológiai szempontokat is tekintetbe vevő terápiás lépések megválasztásakor a páciensek életminőségi mutatóinak javítására, a megvalósítható legoptimálisabb életvitelre kell törekednünk. Orv Hetil. 2017; 158(43): 1708–1714.

Kulcsszavak: peritonealis dializálóoldatok, biokompatibilitás, bőr-autofluoreszcencia, peritonealis remodelling, glykaemiás terhelés

Re-engineering of glucose exposure in peritoneal dialysis

The significance of peritoneal dialysis in kidney replacement therapy is expected to increase, so it is important to reconsider glucose exposure to minimize the adverse effects. The first step was to develop biocompatible modern PD solutions to reduce the local and systemic adverse effects of current conventional glucose-based ones. According to the limited clinical experience, there are no clear data on better clinical outcome. Besides this there is a suspected theoretical correlation between development of encapsulating peritoneal sclerosis and chronic local irritation of peritoneal surface by glucose. The degree of actual systemic glycaemic load can be evaluated by continuous tissue glucose monitoring, and cumulative damage can be measured by skin autofluorescence, however none of the methods have been extensively used in clinical practice. The early diagnosis of cardiovascular diseases is therefore of also paramount importance. Selecting the therapeutic steps including diabetological aspects, we must constantly strive to improve the life quality.

Keywords: peritoneal dialysis solutions, biocompatibility, skin autofluorescence, peritoneal remodeling, peritoneal glycaemic load

Mácsai E, Kiss I. [Re-engineering of glucose exposure in peritoneal dialysis]. Orv Hetil. 2017; 158(43): 1708–1714.

(Beérkezett: 2017. július 6.; elfogadva: 2017. augusztus 4.)

Rövidítések

AGE = (advanced glycation endproduct) glikációs végtermék;
CAPD = folyamatos (continuous) ambuláns peritonealis dialízis;
CGMS = (Continuous Glucose Monitoring System) folya-

matos szöveti glükózszint monitorozása; CKD = (chronic kidney disease) krónikus vesebetegség; CVD = (cardiovascular disease) cardiovascularis betegség; DM = diabetes mellitus (cukorbetegség); EPS = (encapsulating peritoneal sclerosis)

enkapszuláló peritonealis sclerosis – behüvelyező hashártya-hegesedés; FDP = fibrindegradációs produktum; GDP = glükóz-degradációs produktum; HbA_{1c} = hemoglobin-A-1c; ISPD = International Society of Peritoneal Dialysis (Nemzetközi Peritonealis Dialízis Társaság); MTAC = (mass transfer area koefficiens) anyagtranszport-állandó; NICO = neutralizált icodextrin; PD = peritonealis dialízis (hasi művesekezelt); PET = peritonealis ekvibrációs teszt (hashártyatranszporttípus-teszt); PGLI = (peritoneal glucose load index) peritonealis cukorterhelési index; SAF = (skin autofluorescence) bőr-autofluoreszcencia; SPS = szklerotizáló peritonitis szindróma; VEGF = (vascular endothelial growth factor) (ér-endothel növekedési faktor)

Az előrehaladott veseelégtelenségben (chronic kidney disease – CKD) szenvedő páciensek száma a különböző országokban növekvő tendenciát mutat. Fokozódó egészségügyi terhet jelent a dialízist igénylő – egyre idősebb és egyre inkább multimorbid – betegek ellátása, a kisebb kardiális megterheléssel és jobb rehabilitációs lehetőségekkel járó peritonealis dialízis szerepe várhatóan növekedni fog [1]. Magas a betegek halálozása, amit nagyrészt a tradicionális és nem tradicionális cardiovascularis rizikót jelentő állapotok magyaráznak. A mortalitás kisebb részben a dialízismodalitástól, annak technológiai részleteitől is függ [2], ezért ennek további fejlesztésétől a jövőben is várható a túlélési mutatók javulása. Az elmúlt években több olyan elméleti és gyakorlati újdonság tűnt fel a peritonealis dialízis (PD) kezelésben, amelyek továbblépést hozhatnak ezzel a dialízismodalitással kapcsolatos diagnosztikában és terápiában, ami indokoltá teszi a PD-oktatás orvoseképzésben elfoglalt pozíciójának megerősítését.

A hemodialízis és peritonealis dialízis közötti összehasonlítás ugyan az idős betegek esetében a PD magasabb rizikóját igazolta, de a metaanalízisben elsősorban a diabetes mellitus (DM) jelenléte és a hosszabb ideje fennálló dializált állapot jelezte az előnytelen kimenetelt. Az európai 20 éves adatbázis elemzése szerint (n = 196 076 beteg az 1993–2012 közötti időszakban) általánosságban ugyanakkor a vesepótló kezelést PD-vel elkezdők túlélése mutatkozott hosszabbnak [3]. A diabeteses betegek kedvezőtlenebb eredményeit a cardiovascularis betegségek gyakoribb előfordulására, az AGE-termékek magasabb szintjére, a proinflammatorikus folyamatokra tartották visszavezethetőnek [4]. Az eltelt utóbbi 10 év alatt ennek pontosabb karakterizálása, újabb eljárások és oldatok bevezetése került a törekvések középpontjába, hiszen a glükózalapú oldatok használatával a PD maga is egyfajta speciális diabetogén állapotot jelent.

Multicentrikus felmérésben vizsgálva a diabeteses és nem diabeteses PD-betegek túlélésének konvencionális prediktorait, a szérumalbumin, a szívelégtelenség, a perifériás érbetegség és az alsó végtagi amputáció hatása mutatkozott szignifikánsnak [5]. A peritonealis dialízist szokásos, glükózalapú oldatokkal végezve mind lokális, mind – a felszívódó glükózfrakció miatt – szisztémás

glykaemiás terheléssel kell számolnunk, amelynek aktuális viszonyai a folyamatos szöveti glükózsztint [6] monitorozásával (CGMS) követhetőek. A szénhidrát-anyagcsere biztonságos ellenőrzése, a hypoglykaemiás és hyperglykaemiás periódusok elkerülése – az általános diabetológiában tapasztalható képest – sokkal nehezebb, mivel a veseelégtelenséggel kapcsolatos (inzulinakkumuláció, eritropoetinkezelés) és a dialízisből származtatható (membránkarakter, mosóoldat glükózkoncentrációja) specifikus befolyásoló tényezők is érvényesülnek. A glükóz hosszabb távú kumulatív károsító hatásának értékelése a kötőszövet glikációját jellemző autofluoreszcenciameréssel lehetséges. A magas glükózkoncentrációval kapcsolatos AGE-képződés, valamint a CKD előrehaladott stádiumára jellemző oxidatív stressz egyidejű fennállta magas glikációs végtermék-koncentrációkat eredményez, amelyeket az uraemiás toxinok egy speciális típusának tekintünk, és amelyek hozzájárulnak a vascularis eltérések progressziójához. A peritonealis membrán lokális károsodása, a cardiovascularis globális rizikó növekedése tehát mindezen folyamatok következménye, amely feltételezhetően biokompatibilis PD-oldatokkal mérsékelhető. A PD-oldatból származtatható glykaemiás terhelés ismeretében így még inkább törekednünk kell az orális szénhidrátbevitel optimalizálására. Az időződő dialízispopuláció ugyanakkor eredendően is speciális dietetikai feladatot jelent [7].

Alapfogalmak a peritonealis dialízisben

A peritonealis dialízis a hemodialízissel egyenértékű vesepótló kezelési modalitás, amelynek előnye a jobb rehabilitációs szint, hiszen a beteg ezt a méregtelenítő módszert saját maga, otthoni körülmények között alkalmazhatja. A szokásos, konvencionális PD-oldatok folyadékkelvonó hatását a glükóz (76–214 mmol/l) ozmotikus szívóhatása biztosítja, amely egyben ennek a dialízismodalitásnak a legfontosabb hátránya, hiszen ez a peritonealis membránt lokálisan irritálja, a felszívódó glükózfrakció pedig az egész szervezetre nézve okoz glükózterhelést. Ezek az oldatok ezért nem tekinthetők biokompatibilisnek [8]. Ráadásul a PD-oldatok 121 °C-on egy órán át történő sterilizálása alatt a glükózmolekulákból alfa-oxoaldehid-fragmentumok képződnek (glükózdegradációs produktumok – GDP), amelyek az élő szövetekben az AGE-képződést segítik elő. Ennek kiküszöbölése céljából két kompartmentumra tagolt PD-zsákokat fejlesztettek ki, ahol a glükózt savas (pH ~3) közegeben tartják a hevítés idejére, és csak közvetlenül a felhasználás előtt egyesítik a másik kompartmentummal, hogy a végső oldat élettani ion- és pH-paraméterekkel rendelkezzen. Ezek az úgynevezett low GDP-oldatok tehát alacsony koncentrációban tartalmaznak glükózbomlástermékeket (1. táblázat). A veseelégtelenség részét képező metabolikus acidózis kompenzálására a PD-oldatokban laktát, bikarbonát is található. A kevert laktát-bikarbonát pufferrendszerű oldatok (a kétkom-

1. táblázat | Peritoneális dializálóoldatok összetételbeli különbségei (a konvencionális és low GDP-oldatok általában három különböző glükózkonzentrációban érhetők el: 1,36–2,27–3,86%; vagy glükóz-monohidrát-konzentrációban: 1,5–2,5–4,25%)

Paraméter	Konvencionális PD-oldat	Icodextrin	Aminosav	Low GDP laktát	Low GDP laktát/bikarbonát
Glükóz (mmol/l)	76/126/214	–	–	76–214	76–214
Ozmolalitás (osm/kg)	345/395/484	282–286	365	358/483/511	345/511/583
GDP	+ /++ /+++	+	–	Nagyon alacsony	Nagyon alacsony
Na (mmol/l)	132–134	132	132	134	132–134
Cl (mmol/l)	95	95	105	101	95
Ca (mmol/l)	1,25–1,75	1,75	1,25	1,25–1,75	1,25–1,75
Mg (mmol/l)	0,25–0,75	0,25	0,25	0,5	0,25–0,5
Laktát (mmol/l)	35–40	40	40	35/40	10–15/0
Bikarbonát (mmol/l)				2,5/0	25/34
pH	5,5	5,5	6,5	6,3–7,0	7,4
Icodextrin (g/l)	–	7,5	–	–	–
Aminosav (mmol/l)	–	–	87,2	–	–
Kompartmentek száma	1	1	1	2/3	2
Oldatok	Dianeal PD1 Dianeal PD4 Stay-safe 2/4/3 Stay-safe 17/19/18	Extraneal	Nutrineal	Balance Gambrosol trio	Physioneal Bicavera

partmentumos rendszer másik előnye) biztosítják a báziskorrekción szabályozott flexibilitását, a single bikarbonát rendszer olyan magas pH-t jelentene, amely a kalcium és magnézium precipitációját okozná. Az alternatív ozmotikus ágenseket (icodextrin-glükózpolicimer és aminosav-keveréket) tartalmazó oldatok kifejlesztése sem hozta meg a glükózalapú oldatok nélkülözhetőségét, aminek nemcsak az oldatok magasabb ára az oka. Az icodextrinből leszakadó maltózrészecskék a szokásos otthoni tesztcsíkos vércukor-meghatározás során álmagasságértékeket okozhatnak, ezen PD-oldatot használó páciensek számára emiatt kizárólag a glükózspecifikus módszert használó vércukormérő rendszerek javasoltak.

A peritoneális membrán degeneratív folyamatai

A hashártya aktív dialízis mellett folyamatos átépülésen megy át, ezt remodellingnek nevezzük. A morfológiai jellemzők közé soroljuk a submesothelialis térben lévő kötőszövet felszaporodását (200–700 µm), gyulladásos sejtekkel való infiltrációját, az érújdonképződést és érfali hialinlerakódást, a göccs kalcifikációt, az epitheliomesenchymalis tranzíciót mutató sejtek (a mesenchymalis sejtek átalakulnak myofibroblast karakterű sejtekké, és a membránfelszín alatti régió felé vándorolnak) jelenlétét. Végül, több év elteltével, ezek a változások a peritoneális membrán károsodásának jeleként a transzport gyorsulását, majd a PD-modalitás technikai elégtelenségét, a méregtelenítés és a hidrátsági állapot nem megfelelő korrekciója révén a betegek nagyobb halálozását vetítik

előre. Az esetleg kialakuló peritonitises epizódok felgyorsíthatják ezt az alapjában véve PD-oldatok által (pH, glükóz, GDP) provokált folyamatot.

Állatkísérletekben számos anyagot próbáltak ki (disodium cromoglicate, L-karnitin, PPAR-agonisták, aminoguanidin, alagebrium, zopolrestat, benfotiamin, piridoxamin, renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert gátlók, statinok, COX₂-inhibitorok, VDR-aktivátorok, bone morphogenetic protein 7, sunitinib) a remodelling kedvező befolyásolására, azonban ez farmakológiai módszerekkel, humán vizsgálatokban eddig nem sikerült [9]. Ugyancsak állatkísérletekből származó adatok alapján a peritoneális membrán egyes enyhébb elváltozásai magával a krónikus veseelégtelenséggel magyarázhatók. Az alterációkat mind a glükózalapú konvencionális PD-oldat, mind a neutralis pH-jú low GDP-oldat – ugyan némileg eltérő módon – kifejezettebbé tette. Ígéretesnek tűnik egyes poliglicerolszármazékok ozmotikus ágensként való alkalmazása. A PD-oldathoz adott hialuronsav nem szignifikáns mértékben növeli a peritoneális ultrafiltrációt, miközben a transzportparaméterek nátrium és urea vonatkozásában nem változnak. A hialuronszintetáz enzim működésének gyógyszeres befolyásolása egy másik ígéretes lehetőségnek tartható, amellyel talán a jövőben lehetségessé válhat a PD-kezelés optimálisabbá tétele a fokozottabb peritoneális folyadék eltávolítása révén. A jövőben a peritoneális kifolyó oldat proteómaanalízise részletesebb molekuláris információt adhat a peritoneális felszínen zajló folyamatok alakulásáról [10].

A glükóz direkt peritoneális membránkárosító hatására vonatkozóan kisebb számban állnak rendelkezésre kli-

nikai adatok. Spanyol munkacsoport [11] figyelte meg ($n = 403$ beteg kilencéves követése), hogy a peritonealis dialízis indítását közvetlenül követő periódusban alkalmazott magas glükózkoncentrációjú PD-oldatok az egy év múlva elvégzett PET-teszt-mérés alapján az urea-transzport-kapacitás fokozódását okozták, amely a peritonealis membrán sérülését, permeabilitásának növekedését jelzi. Az első év végén mért kreatininteszteszt-koefficiens (MTAC Cr) prediktív értékű volt az adott beteg további peritonealis funkciójára nézve. Kerülendő a peritonealis dialízis indítását követő első évben a magas glükózkoncentrációjú oldatok használata, inkább icodextrin alkalmazandó. Számottevő maradékvízelet-ürítéssel rendelkező beteg hidráltási állapota nagy dózisú kacsdiuretikumokkal is rendezhető.

Enkapszuláló peritonealis sclerosis (EPS) – új hipotézis

Az EPS pontos oka, patomechanizmusa ez ideig nem minden részletében tisztázott. A tipikus szövettani eltérés a kollagénszövet felszaporodása, amely behüvelyezi a beleket, ez előbb-utóbb azok obstrukcióját előidéző hegyszövet kialakulásához vezet. Ezt az „enkapszulációs” folyamatot – egyes vélemények szerint – a diabeteses microangiopathiás szervi szövödmények morfológiájával hasonlatos módon gyulladásos sejtszaporulat, mononukleáris sejtek megjelenése is kíséri. Az EPS leggyakrabban bélpasszázsavar miatti akut sebészeti beavatkozás során igazolódik, a műtét előtti hasi CT növeli a diagnosztikus biztonságot, mert típusos morfológiai eltérésekre hívhatja fel a figyelmet. Az EPS incidenciája [12] általánosságban körülbelül 2,8%, de a PD-ben hosszabb ideje szereplő betegek esetében exponenciálisan növekszik: egy évnél 1,1%, három évnél 3,4%, négy évnél 8,8%, öt évnél 9,4%, hét évnél 22,2%.

A tartósan alkalmazott PD-kezelés mellett a peritonealis membrán mesothelialis sejtei mesenchymalisan transzformálódva a subperitonealis térbe lépnek, fibroblastszerű aktivitást fejtenek ki, amely kötőszöveti átépülést és neoangiogenesiszt okoz. Az EPS kialakulásához vezető kétlépcsős sérülés első állomása az SPS (szklerotizáló peritonitis szindróma), amelynek – második lépésben kialakuló – progressziójával enkapszuláló peritonealis sclerosis (EPS) felé alakulhat a kórfolyamat. Vagyis a peritonealis dialízisben a benignus és a klinikailag súlyos következményekkel járó forma ugyanannak a folyamatnak a két különböző fázisa [13], ez génexpressziós elemzéssel is már csaknem követhető. Fontos lenne a provokáló hatások azonosítása, a kezdeti fázis diagnosztizálása, a folyamat lefékezése. A biokompatibilis oldatokkal kapcsolatos vizsgálatok összegzését követően kibontakozóban van az a vélemény, hogy a pH-neutralis, alacsony GDP-tartalmú rezsimok csökkenthetik a jövőben az EPS incidenciáját [14]. A legújabb irányelvek felvetik a PD – bizonyos idő utáni – tervezett felfüggesztésének létjogosultságát is az EPS megelőzése érdekében [15].

Biokompatibilis peritonealis dializálóoldatok

A peritonealis dialízis során a PD-oldatban lévő glükóz és glükózdegradációs produktumok folyamatos lassú károsító hatást fejtenek ki a peritonealis felszín molekuláira, emiatt újabb típusú PD-oldatok utáni kutatás indult. A fejlődés egyik iránya az alacsony GDP-tartalmú, kevésbé savas pH-jú oldatok (neutral pH-low GDP) kifejlesztése volt, amelyet részben a többkamrás PD-rendszerek, a glükóz sterilizálás alatti izolált hevítése tett lehetővé. A PD-oldatban a laktát egy részét bikarbonáttal helyettesítve javíthatjuk a biokompatibilitást, a kifolyó oldat FDP- (fibrindegradációs produktum) és VEGF- (vascular endothelial growth factor) koncentrációk humán vizsgálatban csökkenést mutattak [16].

A másik irányvonalat a nem glükózalapú PD-oldatok, az aminosav vagy icodextrin alkalmazása jelenti napjainkban. Kifejlesztésük fő célja a szisztémás kedvezőtlen hatások (metabolikus szindróma, magas trigliceridszint, alacsony HDL-szint, elhízás, hypertonia, következményes atherosclerosis progresszió) mérséklése. Egyelőre preklinikai stádiumban van az icodextrinoldat pH-neutralizált változatának vizsgálata. *In vitro* körülmények között a NICO (neutralizált icodextrin) az ultrafiltrációs sajátságok megtartása mellett a mesothelialis sejtek viabilitási és citotoxikális paramétereit előnyösen befolyásolta [17].

Az icodextrinreztim PD-t kezdő betegcsoportban a maradék napi diuresis kisebb ütemű csökkenéséhez vezetett (31,02 ml/hónap és 11,88 ml/hónap; CI 35,85-től 2,44-ig; $p = 0,025$), de nem volt szignifikáns különbség a vesefunkcióban [18]. A Gambrosol Trio biokompatibilis PD-oldattal kétéves követés során – a konvencionális Dianeal oldatokkal kezelt csoporttal összevetve – kisebbnek találták [19] a residuális GFR csökkenésének ütemét (0,132 ml/perc/1,73 m²/hónap 51 biokompatibilis ágon szereplő és 0,174 ml/perc/1,73 m²/hónap a standard hagyományos ágon lévő 50 beteg esetében; $p = 0,001$).

A biokompatibilis oldatok (neutralis pH, low GDP vagy alternatív ozmotikus ágensként icodextrint tartalmazó) klinikai előnyeit több kisebb tanulmányban vizsgálták, ezek metaanalízise alapján egyelőre korlátozott értékű általános következtetések vonhatók le. A residuális vesefunkció és vízeletvolumen jobb megőrzésével jár a neutral pH-low GDP oldatok használata, de az oki kapcsolat kérdéses, talán a páciensek enyhe hiperhidrációjával magyarázható. Klinikailag előnyös, hogy ritkább volt ezekkel az oldatokkal a befolytatási fájdalom. Az icodextrin alkalmazása mellett kisebb számban fordultak elő folyadéktúlterheléses periódusok. A biokompatibilis oldatok és a peritonealis oldott anyag transzportja, a technikai túlélés, a peritonitisráta és a beteg túlélés nem volt korrelációban. Érdekes megfigyelés, hogy a balANZ tanulmány incidens PD-betegeinek residuális vesefunkcióját és maradékvízelet-volumenének alakulását a glükózex-

pozíció mértéke és a biokompatibilis oldatok használatának ténye – egymástól függetlenül – egyaránt szignifikánsan befolyásolta [20].

A bimodális PD-oldattal (6,8%-os icodextrin, 2,6% glükóz, Na 121 mEq/L) az ultrafiltráció és a nátriumeltávolítás akár 50%-kal is növekedhet, ami elsősorban az anuriás, voluméntúlterheléssel küzdő betegek számára fontos. A napi kétszeri bimodális PD-rezim mellett jelentősen csökken a peritoneális glükózexpozíció, a betegek testsúlya, vérnyomása és a balkamra-hypertrophia mértéke [21]. A biztonságosság és hatékonyság pontos meghatározására azonban további tanulmányok szükségesek. Ezek fognak választ adni arra a kérdésre, hogy a biokompatibilis oldatok valóban javítják-e a betegek peritonitisének gyakoriságát, a rendszer technikai túlélését és a betegek mortalitását, avagy ezek az előnyök inkább hipotetikusak [22]. Egyelőre a residualis vesefunkcióra, maradék diuresisre és glykaemiás kontrollra kifejtett kedvező hatásuk tekinthető bizonyítottnak.

A biokompatibilis PD-oldatok alkalmazása individuális megközelítést igényel, kiterjedt alkalmazásuknak elsősorban a magasabb költségek szabhatnak határt. Bizonyos betegcsoportokban a klinikai indikáció azonban máris megfogalmazható: még jelentős residualis vesefunkció és várhatóan jó életminőségben eltölthető hosszabb élettartam, a hagyományos PD-oldatokkal észlelt befolyatási fájdalom, DM-betegek [23]. A szénhidrátanyagcsere óvatos és figyelmes korrekciója különösen fontos ebben a betegkörben. Nem glükózalapú oldat éjszakai használata esetén gondolni kell a hajnali hypoglykaemia lehetőségére. Az icodextrin használata ismert módon növeli a peritoneális ultrafiltrációt, a peritoneális ureaclearance-t. A korábbi gyakorlat szerint elsősorban high transzporter betegeknél kezdték bevezetni, ami a kimeneteli mutatókra gyakorolt általános hatás megítélését korlátozza. Nem befolyásolta a residualis veseműködést, sem a betegek vagy a módszer technikai túlélését. Glükózmentes oldatnak tekinthető, diabeteses betegekben a további, dialízistechnológiából származó glykaemiás terhelés kiküszöbölése miatt előnyösebb lehet [24].

Cardiovascularis betegségek a peritoneális dialízisben

Az International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) 2015-ben kiadott irányelvei szerint a tradicionális cardiovascularis rizikótényezők a PD-ben is – egyénre szabott módon és mértékben – korrigálандóak, ennek része az oldatválasztás. Várhatóan legalább 12 hónapig kezelés alatt maradó páciensek esetében a residualis veseműködés megóvása céljából neutral pH-low GDP peritoneális dializálóoldatok javasoltak. Az icodextrinre váltás indikációja egyelőre változatlanul a peritoneális ultrafiltráció csökkenésével kísért voluméntúlterhelt állapot. A korai diagnózis érdekében az echokardiográfia, carotis duplex vizsgálatok már enyhe klinikai tünetek esetén is elvégzendők, az alsó végtagi artériás keringési elégtelenség

szűrése kifejezetten a diabeteses betegcsoportban fontos. Noninvazív módszerként a boka-kar index mérése jön szóba [25].

Ázsiai betegcsoportban tanulmányozták a PD-t kezdő betegek residualis vesefunkcióját befolyásoló tényezőket. Számos nutricionalis markerrel szignifikáns korrelációt kaptak, de a diabetes jelenléte nem mutatott kapcsolatot a maradék veseműködés mértékével, a különböző residualis vesefunkciójú csoportok vércukorértéke sem különbözött. Legalábbis tehát a PD kezdetén nincs összefüggés a szénhidrátanyagcsere-státusz és a residualis veseműködés között, nem magyarázható ezzel a cardiovascularis kimeneteli mutatók eltérése. CAPD-betegek esetében a dialízis indításakor magasabb glükózkonzentrációjú oldatokat alkalmazva két-három év múlva megfigyelték a bármilyen eredetű és a cardiovascularis mortalitás növekedését [26].

A peritoneális glükóz és GDP-terhelés szisztémás következményei

Konvencionális diabetológiai markerek – glükóz és HbA_{1c} – kapcsolata a cardiovascularis betegségekkel

Peritonealisan dializált betegekben a balkamra-hypertrophia a kedvezőtlen cardiovascularis események erős prediktora. Keresztmetszeti vizsgálatban a HbA_{1c}, a PGLI (peritoneal glucose load index: a PD-oldatok napi összesített glükóztartalma/bioimpedancia-spektroszkópiával megállapított száraz súly), folyadéktúlterhelés mértéke, plazma-BNP, hsCRP és IL-6-koncentráció hatása volt szignifikáns. A HbA_{1c} 7,5% feletti értéke és a 3,2 g/kg/nap PGLI esetében 70% feletti szenzitivitást és specificitást találtak. A nagyobb glykaemiás terhelés hiperhidrált állapottal, a proinflammatorikus markerek emelkedett szintjével társult, amely a kamrai remodelinget befolyásolhatta [27]. A nem diabeteses peritonealisan dializált betegek körében felmérést végezve (a GLOBAL Fluid Study centrumaiban 368 dialízist elkezdő és 272, már PD-programban szereplő páciens 5,6 és 6,4 éves követése során) úgy találták, hogy a random vércukorszintek – ha más faktorokra nem korrigálták az eredményeket – mindkét csoportban előre jelezték a mortalitást. A prevalens betegek esetében a random vércukorszint a dializátum glükóztartalmával is összefüggésben volt, ebben a populációban 5,4%-ban fel nem ismert diabetest észleltek [28].

A bőr-autofluoreszcencia mérése

Az elmúlt 10 évben elterjedtté vált a bőrben lerakódott, fluoreszcenciát mutató glikációs végtermékek noninvazív mérése dializált betegekben [29], amely általános diabeteses betegcsoportban mind a macro-, mind a microvascularis szövődményekkel korrelált [30], sőt a diabe-

tes szűrésére is alkalmasnak bizonyult [31]. Különböző mérőeszközök állnak rendelkezésre, amelyek közös mérési módszere, hogy a subcutisban lévő fluoreszcens molekulák által emittált 420–600 nm közé eső fény intenzitását egy 300–420 nm közé eső gerjesztőfény intenzitására vonatkoztatott százalékban fejezik ki [32]. Hemodializált betegekben ($n = 332$, 30 hónapos követés) a bőr-autofluoreszcencia (SAF) 3,27 feletti értéke – 30% feletti CVD-komorbiditás mellett – a mortalitást 12,95 hazard ratióval jelezte előre [33].

Peritonealisan dializált betegekben a SAF mérésének eredménye – keresztmetszeti vizsgálatában – szoros összefüggést mutatott a PD-ben eltöltött idővel, az összegzett glükózexpozícióval és a cardiovascularis betegségek jelenlétével [34]. A glükózexpozíció és a PD-idő szerepét más vizsgálok is megerősítették, valószínűsítve a szisztémás cardiovascularis státusszal való kapcsolatot [35]. PD-betegek körében az anuria magasabb SAF-értékekkel járt, ami a residualis veseműködés jelentőségét támasztja alá ebben a betegcsoportban. CAPD-betegek ($n = 102$) körében a SAF-szint emelkedése a bármilyen eredetű mortalitás körülbelül kétszeres növekedésével, a szepszisasszociált mortalitás kifejezett fokozódásával társult, diabeteses betegekben a SAF-szint magasabb volt. PD-kezelt betegek ($n = 198$; hároméves megfigyelési idő) kezdeti 3,61 feletti SAF-értéke a mortalitás fokozott rizikójával járt ($p = 0,04$) az ismert cardiovascularis betegségben szenvedő, és attól mentes betegcsoportban [36] is. A kezdeti SAF-érték CVD esetén magasabb volt, korrelált a peritonealis összegzett glükózexpozícióval, a PD-ben eltelt idővel. A CVD összefüggött az életkorral és a diabetes jelenlétével.

Az IMPENDIA és EDEN tanulmányok a glükóztakarékos PD-rezsimiek előnyét jelezték a HbA_{1c} és a lipidparaméterek (triglicerid, VLDL, apolipoprotein-B) vonatkozásában, de a volumentúlerheléssel jellemezhető adverz események és a halálozás nagyobb volt az intervenció ágon [37]. Elméleti szinten megkérdőjelezhetetlen a glükózmentes PD-oldatok használatának szükség-szerűsége. Az aktív peritonealis dialízis mellett kialakuló szénhidráttolerancia-zavar (IGT vagy új diabetes) fokozott monitorozást igényel. A novum diabetes – egyes megfigyelések szerint – a kezdeti nagyobb BMI-vel, az inflammatorikus folyamatok aktivációjával (hsCRP) és az idősebb életkorral voltak kapcsolatba hozhatók [38].

Következtetések

A PD-kezelés jövőbeli trendjeit nemzetközi megfigyelések adatainak összegzése útján lehet majd megfogalmazni, előtérbe kerül a betegek életminőségének alakulása [39], amelynek egyik lényeges tényezője a páciensek diabetológiai státusza. A gyakorló klinikus szempontjából a jelenleg kezünkben lévő eszközök birtokában definiálható követendő irányelv, ha a legkisebb szükséges peritonealis dialízis mennyiséget biztosító, individualizált glükóztakarékos PD-rezsimet írjuk elő [40].

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: M. E.: A szakirodalmi adatok összegyűjtése, a dolgozat vázlatának megírása. K. I.: Aktuális lényeges cikkekkel való kiegészítés, a közlemény végleges változatának ellenőrzése. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek a dolgozattal kapcsolatban érdekltségeik nincsenek.

Irodalom

- [1] Polner K. The past and present of peritoneal dialysis. [A peritoneális dialízis múltja és jelene.] Orv Hetil. 2008; 149: 5–11. [Hungarian]
- [2] Ortiz A, Covic A, Fliser D, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. Lancet 2014; 383: 1831–1843.
- [3] Van de Luijngaarden MW, Jager KJ, Segelmark M, et al. Trends in dialysis modality choice and related patient survival in the ERA-EDTA Registry over a 20-year period. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31: 120–128.
- [4] Kim YL. Can we overcome the predestined poor survival of diabetic patients? Perspectives from pre- and post-dialysis. Perit Dial Int. 2007; 27(Suppl 2): S171–S175.
- [5] Ozener C, Arikan H, Karayaylali I, et al. The impact of diabetes mellitus on peritoneal dialysis: the Turkey Multicenter Clinic Study. Ren Fail. 2014; 36: 149–153.
- [6] Qayyum A, Chowdhury TA, Oei EL, et al. Use of continuous glucose monitoring in patients with diabetes mellitus on peritoneal dialysis: correlation with glycated hemoglobin and detection of high incidence of unaware hypoglycemia. Blood Purif. 2016; 41: 18–24.
- [7] Zakar G. Dietary treatment in dialysis patients. [Dializált betegek étrendi kezelése.] Hypertonia és Nephrologia 2015; 19(Suppl 3): 57–58. [Hungarian]
- [8] Ladányi E, Schneider K, Rikker Cs, et al. Practice of chronic peritoneal dialysis in adulthood. [A krónikus peritoneális dialízis kezelése felnőttkori gyakorlata.] Hypertonia és Nephrologia 2015; 19(Suppl 3): 42–53. [Hungarian]
- [9] Farhat K, Stavenuiter AW, Beelen RH, et al. Pharmacologic targets and peritoneal membrane remodeling. Perit Dial Int. 2014; 34: 114–123.
- [10] Araújo JE, Jorge S, Teixeira E, et al. A cost-effective method to get insight into the peritoneal dialysate effluent proteome. J Proteomics 2016; 145: 207–213.
- [11] Fernández-Reyes MJ, Bajo MA, Del Peso G, et al. The influence of initial peritoneal transport characteristics, inflammation, and high glucose exposure on prognosis for peritoneal membrane function. Perit Dial Int. 2012; 32: 636–644.
- [12] Petrie MC, Traynor JP, Mactier RA. Incidence and outcome of encapsulating peritoneal sclerosis. Clin Kidney J. 2016; 9: 624–629.
- [13] Loureiro J, González-Mateo G, Jiménez-Heffernan J, et al. Are the mesothelial-to-mesenchymal transition, sclerotic peritonitis syndromes, and encapsulating peritoneal sclerosis part of the same process? Int J Nephrol. 2013; 2013: 263285.
- [14] Alston H, Fan S, Nakayama M. Encapsulating peritoneal sclerosis. Semin Nephrol. 2017; 37: 93–102.
- [15] Brown EA, Bargman J, van Biesen W, et al. Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis – position paper for ISPD: 2017 update. Perit Dial Int. 2017; 37: 362–374.
- [16] Hoshino T, Ishii H, Kitano T, et al. Effects of a new bicarbonate/lactate-buffered neutral peritoneal dialysis fluid for perito-

- neal failure in patients undergoing peritoneal dialysis. *Discov Med.* 2016; 21: 81–88.
- [17] Yamaguchi N, Miyamoto K, Ishikawa E, et al. Newly developed neutralized pH icodextrin dialysis fluid: nonclinical evaluation. *Artif Organs* 2016; 40: E158–E166.
- [18] Chang TI, Ryu DR, Yoo TH, et al., on behalf of the Yonsei Associate Network CHronic Kidney Disease Trial (YACHT) investigators. Effect of icodextrin solution on the preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2991.
- [19] Sikaneta T, Wu G, Abdoell M, et al. The Trio Trial – a randomised controlled trial evaluating the effect of a biocompatible peritoneal dialysis solution on residual renal function. *Perit Dial Int.* 2016; 36: 526–532.
- [20] Htay H, Cho Y, Pascoe EM, et al. Predictors of residual renal function decline in peritoneal dialysis patients: The balANZ trial. *Perit Dial Int.* 2017; 37: 283–289.
- [21] Dousdampanis P, Trigka K, Bargman JM. Bimodal solutions or twice-daily icodextrin to enhance ultrafiltration in peritoneal dialysis patients. *Int J Nephrol.* 2013; 2013: 424915.
- [22] Szeto CC, Johnson DW. Low GDP solution and glucose-sparing strategies for peritoneal dialysis. *Semin Nephrol.* 2017; 37: 30–42.
- [23] Qayyum A, Oei EL, Paudel K, et al. Increasing the use of biocompatible, glucose-free peritoneal dialysis solutions. *World J Nephrol.* 2015; 4: 92–97.
- [24] Cho Y, Johnson DW, Craig JC, et al. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *A Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (3): CD007554.
- [25] Wang AY, Brimble KS, Brunier G, et al. ISPD Cardiovascular And Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal Dialysis Patients Part II – Management of Various Cardiovascular Complications. *Perit Dial Int.* 2015; 35: 388–396.
- [26] Wen Y, Guo Q, Yang X, et al. High glucose concentrations in peritoneal dialysate are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2015; 35: 70–77.
- [27] Hassan K, Hassan S, Anwar S, et al. Predictors of left ventricular hypertrophy and their cut offs in peritoneal dialysis patients. *Int Heart J.* 2015; 56: 186–191.
- [28] Lambie M, Chess J, Do JY, et al. Peritoneal dialysate glucose load and systemic glucose metabolism in non-diabetics: Results from the GLOBAL Fluid Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11: e0155564.
- [29] Meerwaldt R, Hartog JW, Graaf R, et al. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3687–3693.
- [30] Yamagishi S, Fukami K, Matsui T, et al. Evaluation of tissue accumulation levels of advanced glycation end products by skin autofluorescence: A novel marker of vascular complications in high-risk patients for cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2015; 185: 263–268.
- [31] Smit AJ, Smit JM, Botterblom GJ, et al. Skin autofluorescence based decision tree in detection of impaired glucose tolerance and diabetes. *PLoS One* 2013; 8: e65592.
- [32] DiagnOptics website. Available from: <http://www.diagnoptics.com/advanced-glycation-endproducts/measuring-ages>
- [33] Nongnuch A, Davenport A. Skin autofluorescence advanced glycosylation end products as an independent predictor of mortality in high flux haemodialysis and haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20: 862–867.
- [34] Jiang J, Chen P, Chen J, et al. Accumulation of tissue advanced glycation end products correlated with glucose exposure dose and associated with cardiovascular morbidity in patients on peritoneal dialysis. *Atherosclerosis* 2012; 224: 187–194.
- [35] McIntyre NJ, Chesterton LJ, John SG, et al. Tissue-advanced glycation end product concentration in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 51–55.
- [36] Mácsai E, Benke A, Kiss I. Skin autofluorescence and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1933.
- [37] Li PK, Culleton BF, Ariza A. Randomized, controlled trial of glucose-sparing peritoneal dialysis in diabetic patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 1889–1900.
- [38] Dong J, Yang ZK, Chen Y. Older age, higher body mass index and inflammation increase the risk for new-onset diabetes and impaired glucose tolerance in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2016; 36: 277–283.
- [39] Jung HY, Jang HM, Kim YW, et al. Depressive symptoms, patient satisfaction, and quality of life over time in automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: A prospective multicenter propensity-matched study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3795.
- [40] Mehrotra R, Devuyst O, Davies SJ, et al. The current state of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 3238–3252.

(Mácsai Emília dr.,
Veszprém, Kórház u. 1., 8200
e-mail: macsaim1@gmail.com)

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (www.openart.com).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.