

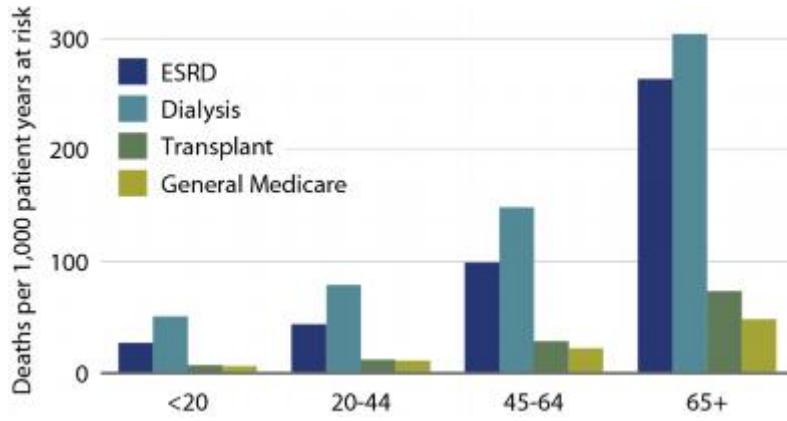
**Метаболический эффект уменьшения нагрузки
глюкозой при перитонеальном диализе**

Андрусев А.М.
ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы»
Российское Диализное Общество
Кафедра нефрологии ФТДО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
-Великий Новгород-2013-

Конфликт интересов:

- Доклад поддерживается лекторским грантом компании «Бакстер»

Летальность пациентов на диализе по сравнению с общей популяцией

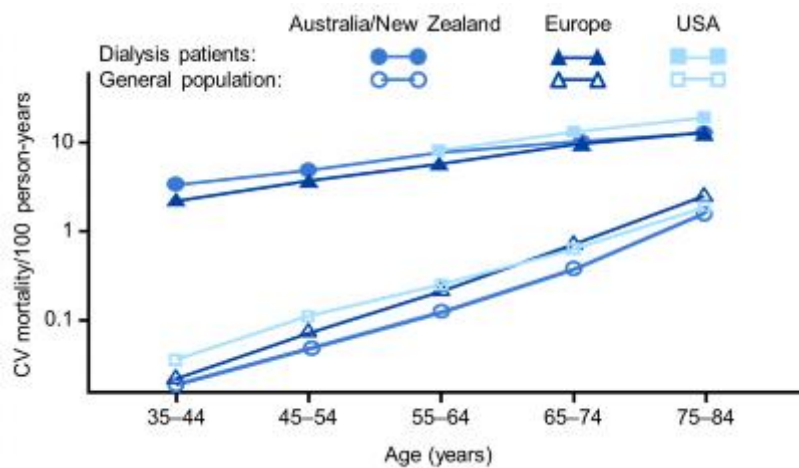


Prevalent ESRD & general Medicare (non-ESRD) patients. Adj: gender/race; ref: Medicare patients, 2010.

USRDS 2012 ADR

USRDS 2012 ADR

КВТ-летальность пациентов на диализе* по сравнению с общей популяцией



*Данные регистров Австралии, Новой Зеландии, Европы и США (N=34,741)

Roberts MA, et al. Am J Kidney Dis 2011;58:64-72

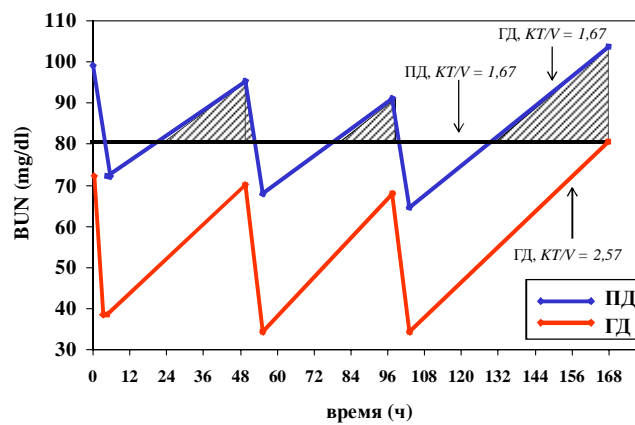
Development of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

Jack W. Moncrief and Robert Popovich



Popovich R.P., Moncrief J.W., Nolph K.D., et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* v 88:449-456, 1978

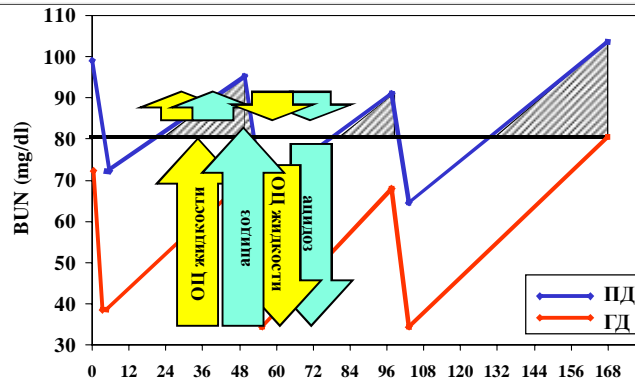
Гипотеза пиковых концентраций



Keshaviah PR, Nolph KD, Van Stone JC. *Perit Dial Int.* 1989;9(4):257-60.

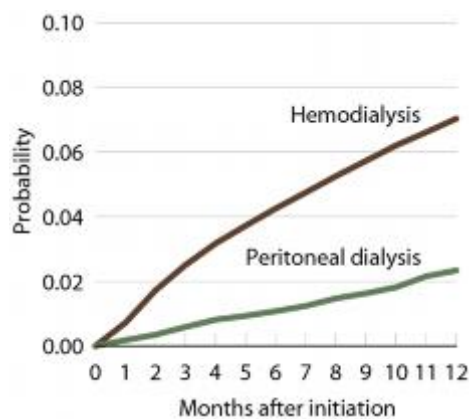
Гипотеза пиковых концентраций

	Time (h)	CAPD (KT/V = 1.67)	HD (KT/V = 1.67)	HD (KT/V = 2.57)
Monday (pre)	0	80	105	80
Monday (post)	3	80	69	40
Wednesday (pre)	48	80	98	69
Wednesday (post)	51	80	64	35
Friday (pre)	96	80	91	65
Friday (post)	99	80	60	33
Monday (pre)	168	80	105	80



no Keshaviah PR, Nolph KD, Van Stone JC. Perit Dial Int. 1989;9(4):257-60.

Вероятность внезапной кардиальной смерти пациентов, начинающих ГД и ПД

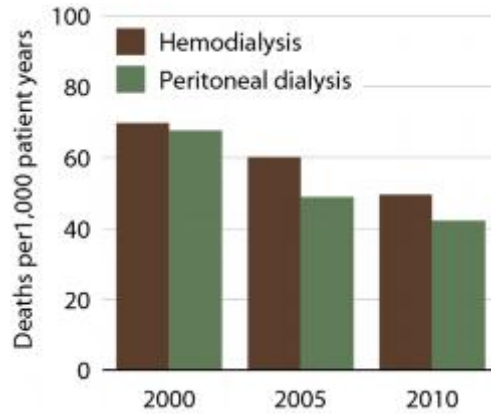


Incident dialysis patients, age 20 & older, unadjusted.

USRDS 2012 ADR

USRDS 2012 ADR

Вероятность внезапной кардиальной смерти пациентов, получающих программный ГД и ПД



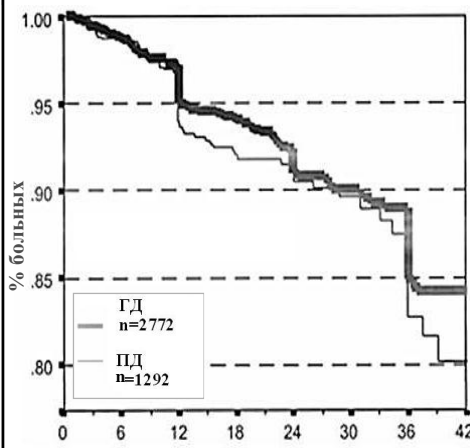
Period prevalent dialysis patients, age 20 & older, unadjusted.

USRDS 2012 ADR

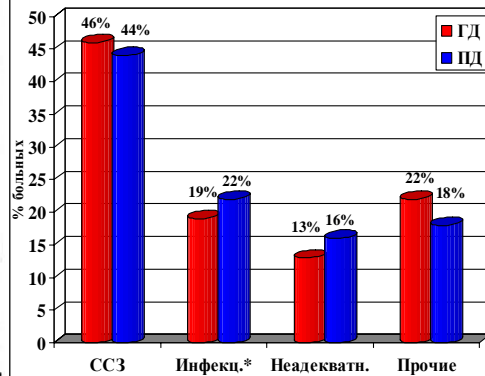
USRDS 2012 ADR

Сердечно-сосудистая патология на диализе

Конечная точка – развитие ССЗ *de novo* или смерть от ССЗ



Структура летальности ГД- и ПД-больных



* в т.ч. диализные перитониты
Всего больных – 1356
Ex. - 474

Locatelli et al: JASN 2001; 12: 2411

МГНЦ-ГКБ №52

Типичный липидный профиль у пациентов ПАПД в сравнении с общей популяцией и пациентами ГД

Lipoprotein	Healthful Mean	Effect of CRF/CAPD
Total triglycerides	1.25 (mmol/L)	Increased $\times 2$ – $\times 3$
Total cholesterol	5.90 (mmol/L)	Increased by 1–2 mmol/L
VLDL cholesterol	0.45 (mmol/L)	Increased $\times 2$ – $\times 3$
LDL cholesterol	4.00 (mmol/L)	Increased by 0.5 mmol/L
HDL cholesterol	1.30 (mmol/L)	Decreased by 0.2–0.4 mmol/L
Lipoprotein(a)	10.0 mg/dL	Increased $\times 2$ – $\times 4$
Apolipoprotein B	80 mg/dL	Increased by 50%–100%
Apolipoprotein A1	100–200 mg/dL	Reduced by 10%–50%

	ЛПНП, холестер	триглицер	ЛПВП
ГД	N	↑	↓
ПД	↑	↑↑	↓

Recommendations for the treatment of lipid disorders in PD-patients. ISPD Guidelines: 1999
Fried L., Hutchison A., Stegmayr B., et al

Complications of long-term dialysis
Massy Z.A., Keane W.F.
1999: eds E.A. Brown, P.S. Parfrey

Глюкозная нагрузка при стандартном ПД

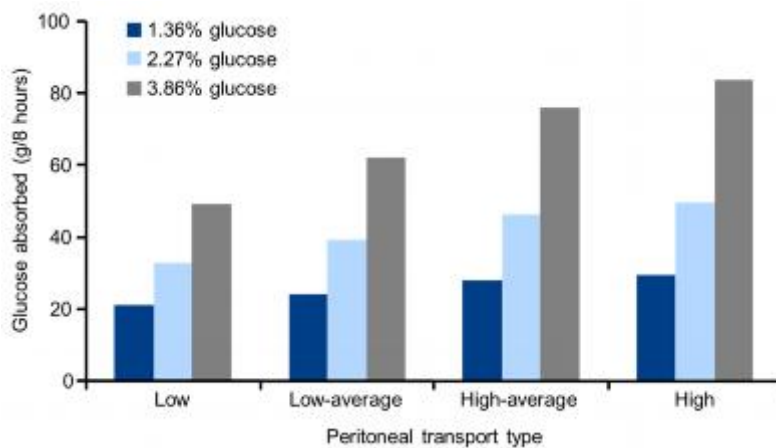
Nighttime infused glucose concentration (g/dL)	1.36 (1.36–2.27) ^a
Peritoneal glucose load	
Night (g/day)	102.0 (54.4–208.8) ^a
Total (g/day)	132.9 (54.4–242.9) ^a
Peritoneal glucose absorption (g/day)	62.9 (17.6–136.2) ^a
Ultrafiltration	
Night (mL)	548 (–77–1156)
Total (mL/24 hours)	701 (244–1333) ^b

Rodríguez-Carmona A. et al: PDI 27 (3); 2007; pp.260-266

Gender	Age (years)	Duration of PD (months)	Type of PD	Glucose load (g/day)	PET category
M	57	45	CCPD	200	HA
M	55	14	CAPD	250	HA
F	49	37	CAPD	210	LA
M	42	81	CCPD	200	LA
M	66	38	CAPD	250	LA
F	54	74	CAPD	160	HA
F	52	162	CAPD	165	HA
F	57	132	CAPD	127.5	HA
M	57	57	CAPD	200	H
M	67	42	CAPD	120	HA
F	75	38	CAPD	120	HA
M	61	69	CCPD	172.5	LA

Furuya R. et al; NDT (2006) 21: 494–498

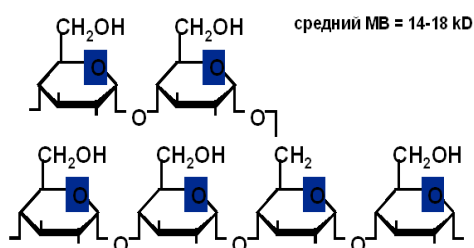
Абсорбция глюкозы при стандартном ПД



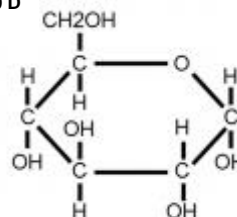
Gokal R, et al. Kidney Int 2002;62(Suppl. 81):S62-71

Icodextrin: высокомолекулярный полимер глюкозы

Mistry C.D., Mallick N.P., Gokal R. The advantage of glucose polymer as an osmotic agent in continuous peritoneal dialysis. Proc EDTA. -1985; 22: 415



Глюкоза МВ = 180 D



- D-глюкопиранозный полимер (структурно похож на гликоген)
- цепи молекул глюкозы (от 4 до 300 и более); гликозидные связи >90% α_{1-4} ; <10% α_{1-6}
- распределение олигополисахаридов по длине цепи: степень полимеризации (DP) 1 \rightarrow 500
- получают гидролизом крахмала и фракционированием при помощи мембранной технологии
- создает коллоидный градиент (транспорт без участия AQ1)
- медленно абсорбируется через лимфатическую систему

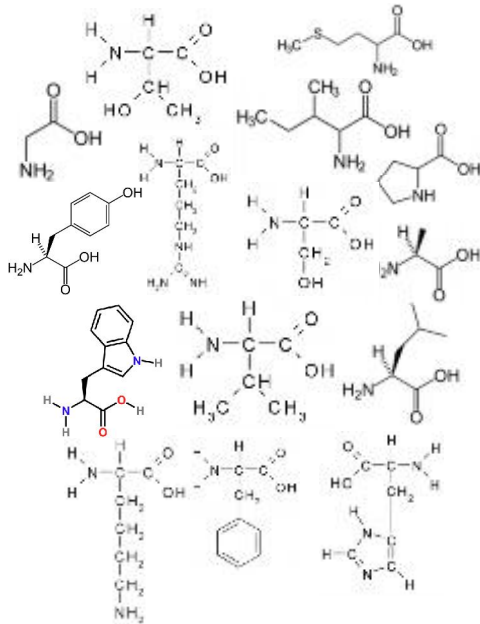
ИКОДЕКСТРИН: 75 г/л

ОСМОЛЯРНОСТЬ: 284 мосм/л

pH: 5,5

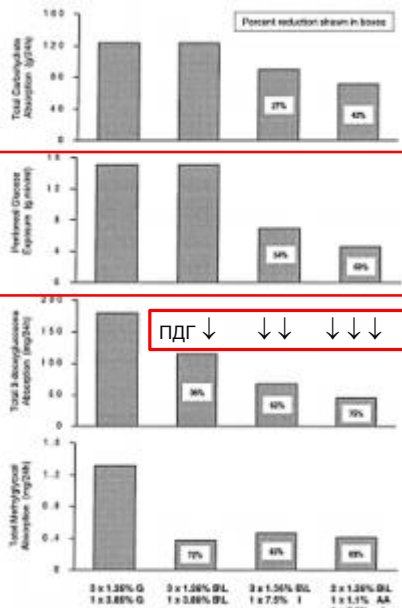
Davies DS. Perit Dial Int. 1994;14:S45-S50

Диализирующий раствор с аминокислотами 1,1%



> тирозин	0,300 г
> триптофан	0,270 г
> фенилаланин	0,570 г
> треонин	0,646 г
> серин	0,510 г
> пролин	0,595 г
> глицин	0,510 г
> аланин	0,951 г
> валин	1,393 г
> метионин	0,850 г
> изолейцин	0,850 г
> лейцин	1,020 г
> лизина гидрохлорид	0,955 г
> гистидин	0,714 г
> аргинин	1,071 г
> осмолярность	365 мосм/л
> pH	6,7

Стратегия уменьшения влияния глюкозы при ПД



Holmes CJ, Shockley TR. PDI 2000;20(Suppl. 2):S37-41

Бикарбонат/лактат

Глюкоза	1,36-2,27-3,86%
Натрий	132 ммоль/л
Кальций	1,25 ммоль/л
Магний	0,25 ммоль/л
Хлорид	95 ммоль/л
Лактат	15 ммоль/л
Бикарбонат	25 ммоль/л
Осмолярность	345-396-484 мосм/л
pH	7,4

+

Икодекстрин 7,5%

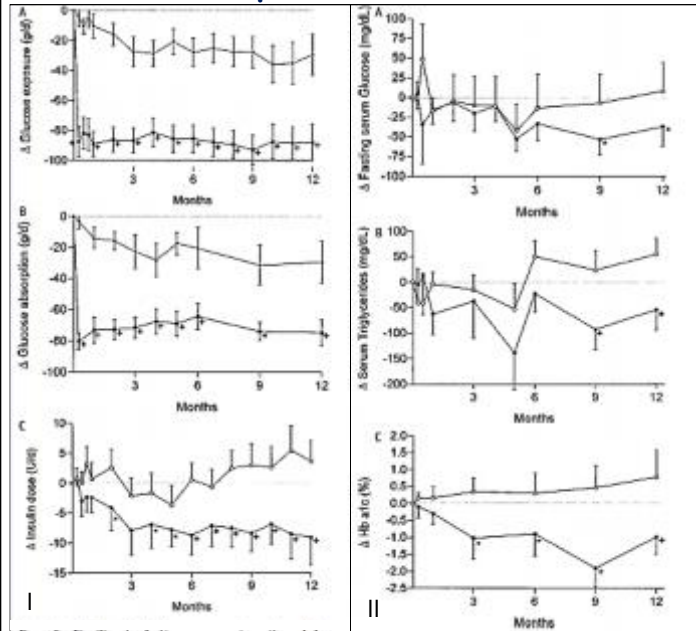
Icodextrin	75 г/л
Натрий	133 ммоль/л
Кальций	1,75 ммоль/л
Магний	0,25 ммоль/л
Хлорид	96 ммоль/л
Лактат	40 ммоль/л
Осмолярность	284 мосм/л
pH	5,5

+

Аминокислоты 1,1%

Натрий	132 ммоль/л
Кальций	1,25 ммоль/л
Магний	0,25 ммоль/л
Хлорид	105 ммоль/л
Лактат	40 ммоль/л
Осмолярность	365 мосм/л
pH	6,7
Аминокислоты	87,16 ммоль/л

Метаболический эффект снижения абсорбции глюкозы при использовании icodextrin



I. Significant reductions were seen in peritoneal glucose exposure (A), peritoneal glucose absorption (B), and insulin requirements (C) in patients using icodextrin (ICO; larger closed circles).
 GLU = patients using glucose-based dialysis solutions (smaller or open circles).
 +p < 0.01 GLU versus ICO;
 *p < 0.05 GLU versus ICO.

II. Reduced glucose load was associated with lower levels of fasting serum glucose (A), serum triglycerides (B), and glycated hemoglobin (HbA1c) (C) in patients using icodextrin (ICO; closed circles).
 GLU = patients using glucose-based dialysis solutions (open circles).
 *p < 0.05 GLU versus ICO;
 +p < 0.01 GLU versus ICO.

R. Paniagua *et al*,
 PDI 2009; 29:422–432

Режимы ПД с использованием низкоглюкозной терапии и метаболический контроль у пациентов СД на ПД

IMPENDIA- PEN VS Dianeal Only Improved Metabolic Control In Diabetic CAPD and APD Patients (Impendia)

This study has been completed.

Sponsor:
 Baxter Healthcare Corporation
 Information provided by:
 Baxter Healthcare Corporation

ClinicalTrials.gov Identifier:
 NCT00567398
 First received: December 4, 2007
 Last updated: August 1, 2011
 Last verified: August 2011
[History of Changes](#)

[Full Text View](#) [Tabular View](#) [No Study Results Posted](#) [Disclaimer](#) [How to Read a Study Record](#)

Purpose

Primary Objective: To demonstrate that use of glucose sparing prescriptions (PEN vs Dianeal) in diabetic (Type 1 and Type 2) Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) and Automated Peritoneal Dialysis (APD) patients leads to improved metabolic control as measured by the magnitude of change from the baseline value in the HbA1c levels.

Secondary Objectives: To demonstrate that use of glucose-sparing PD solutions (PEN vs Dianeal) in diabetic (Type 1 and Type 2) CAPD and APD patients leads to lower glycemic-control medication requirements, decreased incidence of severe hypoglycemic events requiring medical intervention, improved metabolic control, nutritional status, and Quality of Life. In a subgroup of patients, the impact of glucose-sparing PD solutions (PEN vs Dianeal only) on abdominal fat and left ventricular (LV) structure and function will be assessed.

Condition	Intervention	Phase
ESRD Diabetes	Drug: Dianeal Drug: Physioneal Drug: Extraneal Drug: Nutrineal	Phase 3

Study Type: Interventional
 Study Design: Allocation: Randomized
 Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study
 Intervention Model: Parallel Assignment
 Masking: Open Label
 Primary Purpose: Treatment

ClinicalTrials.gov
 A service of the U.S. National Institutes of Health

Official Title: Multi-center, Prospective, Randomized Trial To Demonstrate Improved Metabolic Control of PEN VS Dianeal In Diabetic CAPD and APD Patients - The Impendia Trial

Цели исследования:

- **Первичная (основная цель)**
 - Установить, приводит ли использование низкоглюкозной терапии ПД у пациентов с сахарным диабетом к улучшению метаболического контроля путем измерения HbA1c, начиная с исходного уровня и в течение 6 месяцев

- **Вторичные цели**
 - Установить, приводит ли использование низкоглюкозной терапии ПД у пациентов с СД сахарным диабетом:
 - к улучшению липидного спектра сыворотки крови
 - улучшению питательного статуса или метаболизма инсулина
 - изменению режима назначения препаратов для контроля гликемии
 - снижению частоты тяжелых гипогликемических состояний
 - улучшению качества жизни
 - Улучшению структуры и функции левого желудочка по данным МРТ

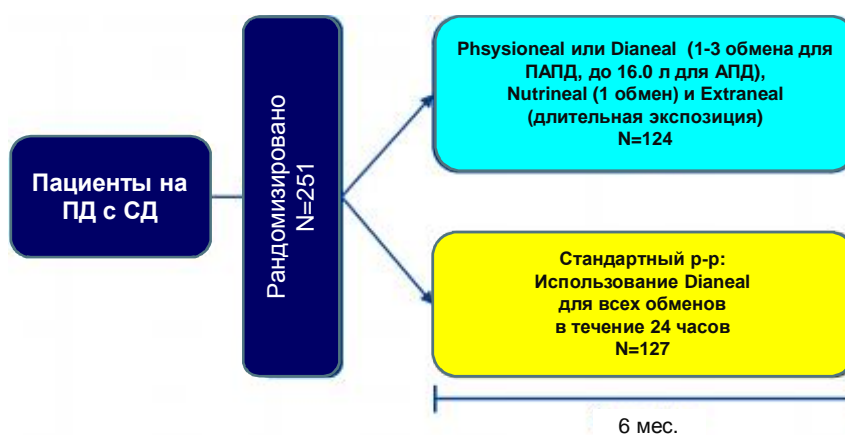
IMPENDIA/EDEN Дизайн исследования:

- **IMPENDIA**
 - Improved Metabolic Control of Physioneal, Extraneal, Nutrineal (P-E-N) versus Dianeal Only in DIAbetic CAPD and APD Patients

 - **EDEN (только Колумбия)**
 - Evaluation of Dianeal, Extraneal and Nutrineal (D-E-N) versus Dianeal only in Diabetic CAPD Patients
- Мультицентровое, проспективное, рандомизированное, контролируемое, открытое клиническое исследование

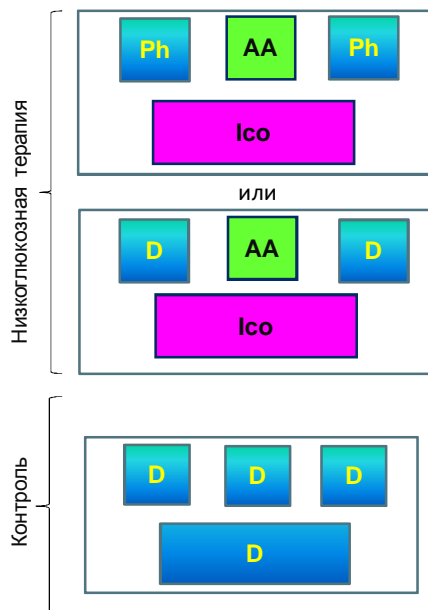
Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> • возраст ≥ 18 лет • Компенсированный СД 1 или 2 типа • Лечение ПАПД или АПД в течение мин. 30 дней до рандомизации • Использование только Dianeal или Physioneer до рандомизации <ul style="list-style-type: none"> - Минимум 1 обмен с 2.5% или 4.25% декстрозы /сут; без "сухого" периода • $HbA_{1c} > 6.0\%$, но $\leq 12\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Азот мочевины крови > 95 мг/дл (мочевина плазмы > 34 ммоль/л) • АД ≥ 125 mmHg или снижение ОЦК (среднее АД < 77 mmHg) на скрининге • использование Extraneal или Nutrineal в течение 60 дней скрининга • Аллергия на полимеры на основе крахмала, болезнь накопления гликогена или непереносимость изомальтозы/мальтозы

IMPEN DIA/EDEN Дизайн исследования:



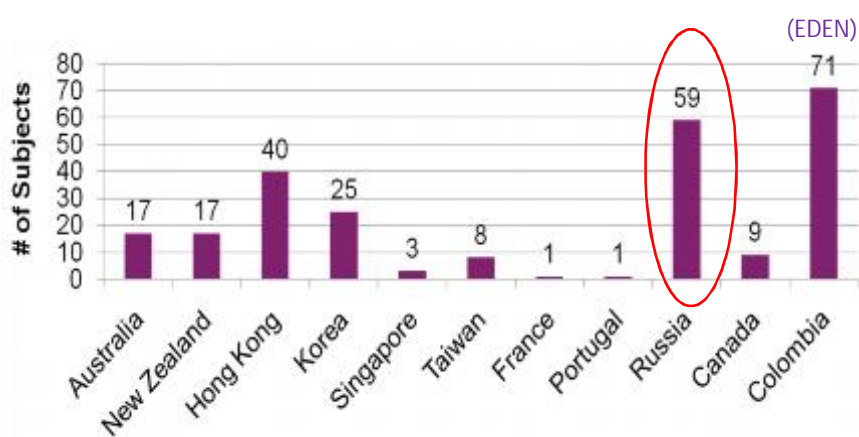
Li P, et al. 10th EuroPD Congress, Birmingham, October 2011. Abstract P-41

Методология исследования



- Номинальный объем (1.5–3.0 л): такой же как и в период до включения. Но мог быть изменен по клиническим показаниям
- Количество обменов и циклов: такое же как в период до рандомизации (3–5 обменов ПАГД; до 20 л/сут АПД)
- Kt/Vur - 1,7/нед
- Пациенты оставались на тех видах диализа (ПАПД или АПД), которые использовались на момент рандомизации

Страны, в которых происходил набор пациентов



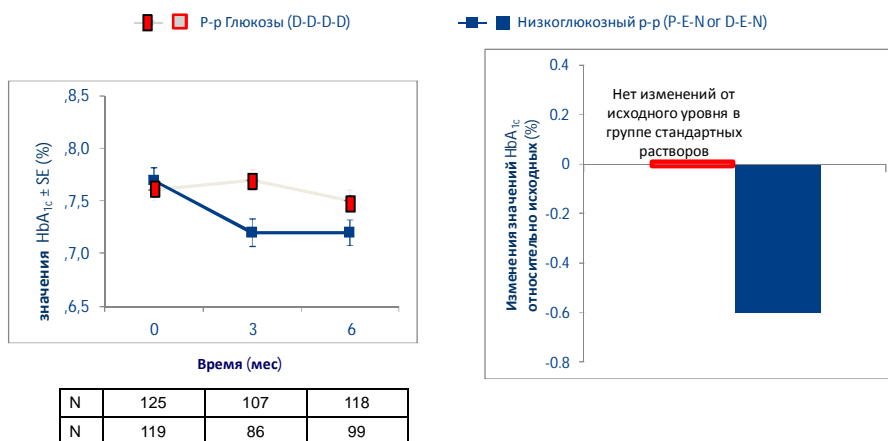
Начало набора пациентов:
 EMPENDIA - февраль 2008
 EDEN - октябрь 2010

Исходные данные

Параметр*	Стандартный раствор (D-D-D-D) (n=127)	Низкогликозные растворы (P-P-E-N или D-D-E-N) (n=124)
Возраст, годы	58 ± 13	57 ± 12
Женщины, %	46.5	51.6
ИМТ, kg/m ²	27 ± 5	27 ± 4
Систолическое АД, mmHg	138 ± 19	142 ± 18
Диастолическое АД, mmHg	77 ± 12	79 ± 11
Раса, %		
Азиатская	32.3	33.9
Европейская	32.3	33.1
Латиноамериканская	25.2	25.0
Другая	10.2	8.0
Тип СД, %больных		
Тип 1 СД	16.5	21.8
Тип 2 СД	83.5	78.2
Срок диализа, годы	1.7 ± 2.0	1.5 ± 1.8
ПАПД, %	92.9	98.4

*средние значения и стандартные отклонения

Первичный критерий: HbA_{1c} (вся исследуемая популяция)



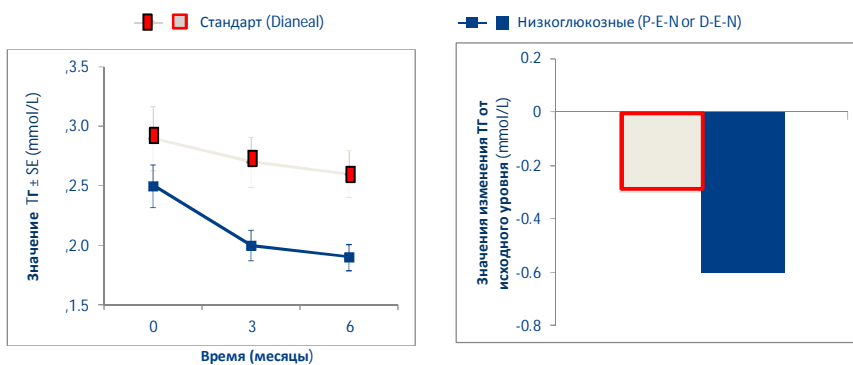
Разница между группами:
изменение среднего уровня HbA_{1c}: 0.5 (95% CI 0.1 – 0.8, p=0.006)

Вторичные конечные точки

- Липиды и липопротеины сыворотки
- Питательный статус
- Динамика инсулина
- Изменение режима назначения препаратов для контроля гликемии
- Частота тяжелой гипогликемии
- Качество жизни
- Структура и функция ЛЖ по данным кардиоваскулярной МРТ*

* только для пациентов IMPENDIA

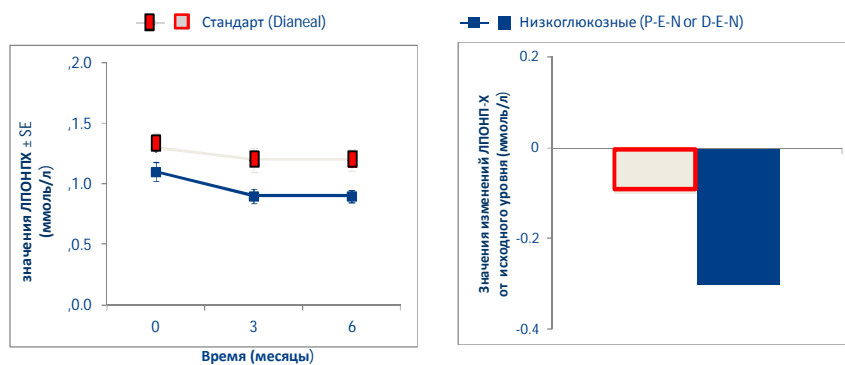
Триглицериды



N	127	110	120
N	124	91	107

Разница между группами:
среднее изменение триглицеридов:
0.7 ммоль/л (95% CI 0.3 – 1.1, p=0.002)

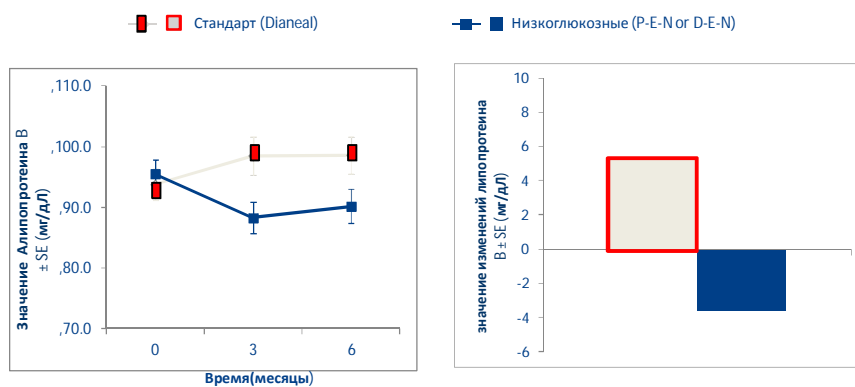
ЛПОНП



N	126	110	120
N	124	91	107

Разница между группами, среднее изменение ЛПОНП:
0.3 ммоль/л (95% CI 0.1 – 0.5, p=0.003)

Аполипопротеин В



N	119	110	120
N	120	91	106

Разница между группами, изменение среднего значения Аполипопротеина В
от исходного уровня:
8.4 мг/дл (95% CI 0.8 – 15.9, p=0.03)

Резюме

- По сравнению со стандартными растворами использование низкоглюкозных растворов (P-E-N or D-E-N) у пациентов
- с СД на ТД продемонстрировало:
 - Улучшение показателей гликированного Hb A1c (*первичная конечная точка*)
 - Улучшение показателей триглицеридов, ЛПОНП и аполипопротеина В сыворотки крови (*вторичные конечные точки*)

Вывод

- **Использование низкоглюкозной терапии P-E-N или D-E-N улучшает метаболический контроль у пациентов, страдающих сахарным диабетом, находящихся на перитонеальном диализе**

Метаболический эффект снижения абсорбции глюкозы при использовании icodextrine

	Before	After	P-value
Glucose load (g/day)	186.3 (120-250)	138.8 (70-170)	0.002
BMI (kg/m ²)	23.2 (18.7-29.2)	23.5 (18.5-27.4)	0.789
BP systolic (mmHg)	139.0 (91-182)	162.0 (118-185)	0.272
BP diastolic (mmHg)	93.5 (60-106)	90.0 (70-107)	0.556
Blood glucose (mg/dl)	110.5 (84-167)	110.0 (81-148)	0.657
Insulin (μU/ml)	33.1 (13.8-54.1)	19.1 (5.8-37.7)	0.009
HOMA-IR	8.22 (3.64-15.09)	5.15 (1.40-13.78)	0.015
Total cholesterol (mg/dl)	190.5 (128-274)	184.5 (123-252)	0.338
HDL-cholesterol (mg/dl)	36.0 (22-45)	43.5 (30-69)	0.008
Triglyceride (mg/dl)	174.0 (140-255)	116.5 (81-207)	0.012

Values expressed as median (range). Before, before treatment; After, 6 months after treatment; BMI, body mass index; BP, blood pressure; HOMA-IR, insulin sensitivity index by the homeostasis model assessment.

- ✓ Пациенты с СД (n=12)
- ✓ Средний возраст 57 лет
- ✓ Средняя длительность ТД 51 мес.
- ✓ Продолжительность наблюдения 6 мес.

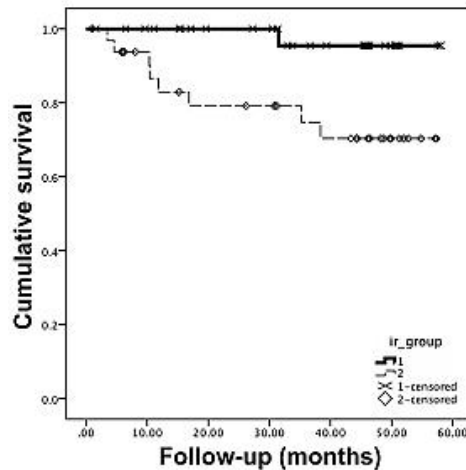
*HOMA-IR: гомеостатическая модель для оценки степени инсулинрезистентности:

HOMA-IR = глюкоза крови (мг/дл) x инсулин плазмы (μU/мл)/405

Furuya R. et al, NDT (2006) 21: 494-498

Инсулинрезистентность – предиктор кардиоваскулярной летальности ПД-пациентов

Variable	HR	95% CI	p Value
HOMA-IR (high vs. low group)	9.02	1.13 to 72.2	0.04
Age (per year)	1.05	0.93 to 1.03	0.11
Duration of PD (per month)	0.98	0.93 to 1.03	0.33
Sex (men vs. women)	1.31	0.68 to 2.54	0.42
Body mass index (per 1 kg/m ²)	0.98	0.81 to 1.18	0.82
Systolic BP (per 1 mmHg)	0.98	0.95 to 1.01	0.24
Diastolic BP (per 1 mmHg)	0.97	0.92 to 1.02	0.18
C-Reactive protein (per 1 mg/L)	1.04	1.00 to 1.08	0.07
Residual Kt/V (<0.1 vs. ≥0.1)	1.27	0.34 to 4.73	0.78
Serum albumin (per 1 g/L)	0.86	0.72 to 1.03	0.09
Triglycerides (per 1 mmol/L)	1.05	0.88 to 1.25	0.60
HDL (per 1 mmol/L)	0.07	0.003 to 1.42	0.08
LDL (per 1 mmol/L)	1.55	0.68 to 3.57	0.30
Ferritin (per 1 µg/L)	1.00	1.00 to 1.01	0.22
Adiponectin (per 1 µg/mL)	0.97	0.86 to 1.11	0.69
Leptin (per 1 ng/mL)	1.63	1.15 to 2.30	0.01
Resistin (per 1 ng/mL)	1.04	1.01 to 1.07	0.01

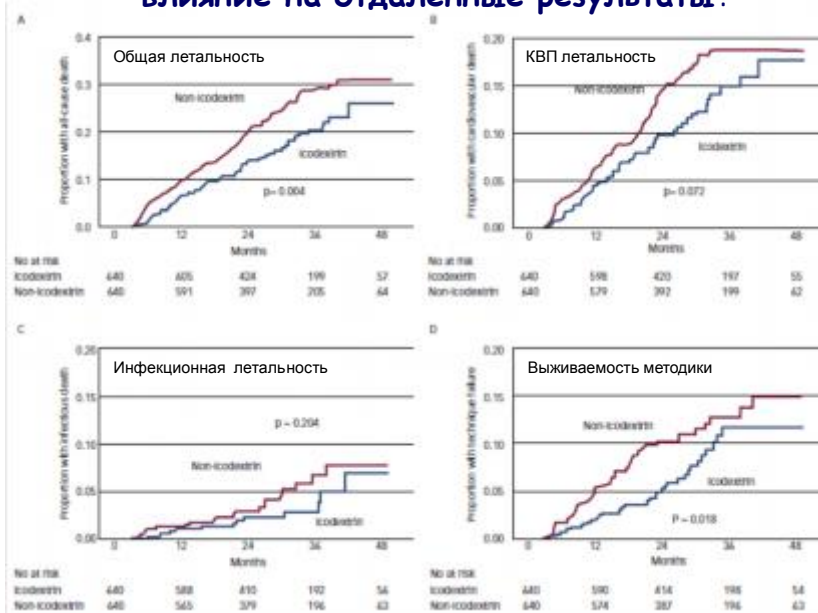


HR = hazard ratio; CI = confidence interval; HOMA-IR = homeostatic model assessment of insulin resistance; PD = peritoneal dialysis; BP = blood pressure; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein.

Effects of IR evaluated using the homeostatic model assessment method on cardiovascular mortality in patients under treatment with peritoneal dialysis. 1 = low IR group; 2 = high IR group

Yun L. *et al*, PDI in Press. published on March 1, 2013. doi:10.3747/pdi.2012.00037

Уменьшение нагрузки глюкозой: влияние на отдаленные результаты?



S.H. Han, S.V. Ahn, J.Y. Yun *et al*; NDT (2012)27: 2044-2050