

Dyslipidemie u nemocných léčených peritoneální dialýzou

A. Zharfbin

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Dyslipidemie ohrožuje nefrologické pacienty jednak svým aterogenním působením a jednak tím, že může urychlovat progresi renálního poškození. *Cílem* naší práce bylo: 1. zjistit vliv peritoneální dialýzy (PD) se standardním (glukózovým) dialyzačním roztokem na koncentraci krevních lipidů a lipoproteinů v průběhu 30měsíční léčby, 2. porovnat tyto výsledky se souborem pacientů v pravidelném hemodialyzačním programu (HD) a v predialýze (pacientů s plazmatickým kreatininem 250 až 400 $\mu\text{mol/l}$). *Soubor a metodika:* Byla měřena koncentrace celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu, non-HDL-cholesterolu, triglyceridů, lipoproteinu(a), apolipoproteinu A-1 a B, albuminu, glukózy, glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a C-reaktivního proteinu (CRP). Bylo vyšetřeno 24 pacientů v PD, 20 pacientů v HD programu a 20 pacientů v predialýze. *Výsledky:* U pacientů na PD se během 6 měsíců statisticky významně zvýšil celkový cholesterol, non-HDL-cholesterol a LDL-cholesterol, lipoprotein(a) ($p < 0,005$), triglyceridy ($p < 0,05$), snížil HDL-cholesterol ($p < 0,005$) a signifikantně také zvýšil CRP ($p < 0,05$) a body mass index (BMI) ($p < 0,05$). Po 30 měsících PD byl zjištěn pokles celkového cholesterolu a triglyceridů na hodnoty, jež měli pacienti před zahájením PD ($p < 0,005$). U pacientů na PD zůstal signifikantně vyšší non-HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, lipoprotein(a) ($p < 0,005$). Došlo k signifikantnímu zvýšení glykemie, HbA_{1c} , CRP a BMI po 30 měsících ve srovnání se souborem nemocných na HD a v predialýze ($p < 0,05$). HDL-cholesterol zůstal signifikantně nižší i po 30 měsících sledování ($p < 0,005$). *Závěr:* Vyšší hodnoty lipoproteinu(a), LDL-cholesterolu a nižší hodnoty HDL-cholesterolu u pacientů na PD oproti pacientům na HD a v predialýze mohou nepříznivě ovlivnit další prognózu těchto nemocných.

Klíčová slova: peritoneální dialýza – dyslipidemie – lipoprotein(a)

Dyslipidemia in patients being treated with peritoneal dialysis

Summary: Dyslipidemia endangers nephrological patients by its atherogenic effect as well as by the possibility of acceleration of renal damage progression. The *aim* of our work was: 1. To determine the influence of peritoneal dialysis (PD) with standard (glucose) dialysis solution on concentration of blood lipids and lipoproteins during 30 months of treatment. 2. To compare these results with a group of patients on hemodialysis (HD) and in pre-dialysis (in patients with plasmatic creatinine 250–400 $\mu\text{mol/l}$). *Methods:* Concentrations of total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, triglycerides, lipoproteins(a), apolipoprotein A-1 and B, albumin, glucose, HbA_{1c} and CRP were measured. We tested 24 patients on PD, 20 patients on HD and 20 patients in predialysis. *Results:* In patients on PD there was a statistically significant increase in total, non-HDL and LDL-cholesterol, lipoprotein(a) ($p < 0.005$), triglycerides ($p < 0.05$), and a decrease in HDL-cholesterol ($p < 0.005$), and we also observed a significant increase in CRP ($p < 0.05$) and in body mass index ($p < 0.05$) within 6 months. After 30 months of PD we detected a decrease in total cholesterol as well as in triglycerides to levels before the commencement of PD ($p < 0.005$). In patients on PD there were significantly higher values of non-HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, lipoprotein(a), glucose, HbA_{1c} , CRP and BMI in comparison with the group of patients on hemodialysis and the patients in pre-dialysis ($p < 0,05$). HDL-cholesterol remained significantly low even after 30 months ($p < 0.05$). *Results:* Higher values of lipoprotein(a) and LDL-cholesterol, and decreased value of HDL-cholesterol in patients on peritoneal dialysis can have a negative influence on further prognosis of such patients as compared to patients on hemodialysis and those in pre-dialysis, and may contribute to a high risk for atherosclerosis in ESRD, especially in patients treated with CAPD.

Keywords: peritoneal dialysis – dyslipidemia – lipoprotein(a)

Úvod

Dyslipidemie je rizikovým faktorem pro vznik aterosklerózy a rozvoj kardiovaskulárních komplikací a může být příčinou předčasného vzniku is-

chemické choroby srdeční. Na rozvoji dyslipidemie se většinou podílejí vlivy genetické a vlivy zevního prostředí. K tomu se mohou připojit i vlivy jiných onemocnění (sekundární dysli-

pidemie), které pak potencují vlivy genetické. Sekundární dyslipidemie sama o sobě může být pro nemocného závažné onemocnění, vyžadující adekvátní léčbu. K sekundárním

Tab. 1. Charakteristika jednotlivých skupin pacientů.

	perit. dialýza	hemodialýza	predialýza
počet pacientů	24	20	20
diabetici	3	4	4
věk (roky)	56,5 ± 26,6	60 ± 24,1	61,2 ± 29,2
pohlaví	14 M, 10 Ž	11 M, 9 Ž	12 M, 8 Ž
fluvastatin*	33,3 % – 55 mg (8 pac.)	35,0 % – 51 mg (7 pac.)	50,0 % – 52 mg (10 pac.)
BMI kg/m ²	24,3 ± 3,49	25,5 ± 3,54	26,3 ± 3,53

M – muži, Ž – ženy

*fluvastatin (procentuální zastoupení pacientů v léčbě a absolutní počet pacientů léčených fluvastatinem).

Tab. 2. Přehled základních onemocnění.

Diagnóza pacientů	perit. dialýza	hemodialýza	predialýza
glomerulonefritida	10	8	9
tubulointerst. nefritidy	4	3	3
diabetická nefropatie	3	4	4
hypertenzní nefroskleróza	4	3	4
PCKD	2	2	0
Alportův syndrom	1	0	0

PCKD – polycystická degenerace ledvin

dyslipidemiím patří i dyslipidemie nemocných s chorobami ledvin: dyslipidemie u nefrotického syndromu, u chronického selhání ledvin a u pacientů léčených dialyzačními metodami, jak hemodialýzou, tak peritoneální dialýzou a u nemocných po transplantaci ledvin [19]. U pacientů s chronickou renální insuficiencí bývá často zvýšena koncentrace triglyceridů, lipoproteinů VLDL, IDL a LDL, často dochází k poklesu HDL-cholesterolu a zvyšuje se koncentrace lipoproteinu(a) – Lp(a). Podobné změny lze nalézt také u nemocných v chronickém dialyzačním programu, tj. při hemodialýze a peritoneální dialýze.

Nemocní léčení jakoukoliv formou dialýzy mají zvýšené riziko vzniku aterosklerózy. Kardiovaskulární komplikace (ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) jsou hlavními příčinami jejich úmrtí. Hypertriglyceridemie a vyšší Lp(a) jsou rovněž rizikovými

faktory aterosklerózy [8]. Dyslipidemie u uremických pacientů pravděpodobně přispívá k vaskulárním komplikacím.

Soubor nemocných a metodika

Celkem bylo vyšetřeno 64 nemocných, z toho 24 léčených peritoneální dialýzou (PD) (19 léčených kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou – CAPD a 5 léčených automatickou peritoneální dialýzou – APD). Kontrolní skupinou bylo 20 pacientů léčených hemodialýzou (HD) a 20 pacientů s chronickou renální insuficiencí v predialýze. V průběhu sledování 4 nemocní ze skupiny PD vypadli (2 zemřeli a 2 byli transplantováni) a z skupiny HD 1 pacient byl transplantován ke konci sledování. Charakteristiku souboru pacientů ukazuje tab. 1. Délka dialýzy byla u PD a HD pacientů obdobná, průměrná doba dialýzy byla 36 měsíců. Průměrný věk byl vyšší o 3,5 roku ve skupině HD a o 4,7 roku ve skupině

predialýzy oproti souboru pacientů v PD. Celkem 39,4 ± 11 % nemocných bylo léčeno fluvastatinem již před zařazením do sledování. Pacienti, kteří užívali jiné statiny před zařazením do sledování, byli převedeni na fluvastatin již 45 ± 15 dnů před 1. odběrem. Pacienti užívali Lescol 40 mg, resp. Lescol XL 80 mg. Po dobu sledování nebyla dávka hypolipidemik měněna a ostatním nebyla hypolipidemika podávána. U 2 pacientů ze skupiny PD byl fluvastatin vysazen pro nežádoucí účinky. Ze skupiny predialýzy 3 pacienti užívali fluvastatin nepravdělně a vynechávali dávky.

Charakteristiky jednotlivých skupin pacientů jsou uvedeny v tab. 1.

Naši nemocní nebyli léčení Nutrinealem, tj. roztokem s obsahem směsi aminokyselin 1,1 %. Celkem 95 % našich pacientů používalo standardní dialyzační roztoky na bázi glukózy s koncentrací 1,36 %. Zbývajících 5 % pacientů mělo jednu prodlevu pomocí Icodextrinu, tj. 7,5% polymeru glukózy, v průběhu 30měsíců léčby. Pouze 3 z nich použili při noční výměně 2,3% roztok glukózy. Během sledování jsme zaznamenali u 3 pacientů z PD výskyt akutní peritonitidy.

Do sledování nebyli zařazeni pacienti léčení glukokortikoidy a jinými imunosupresivy a pacienti s proteinurií přes 3 g/24 hod, protože nefrotický syndrom sám o sobě vyvolává poruchu lipidového metabolismu. Základní onemocnění, která vedla k selhání ledvin u nemocných léčených PD a v kontrolních skupinách, jsou uvedena v tab. 2.

Žilní krev k laboratornímu vyšetření byla odebírána po 12hodinovém lačnění, u pacientů léčených HD vždy před zahájením dialyzační procedury. U nemocných léčených PD a HD bylo provedeno vyšetření před zařazením do dialyzační léčby, 6 měsíců a 30 měsíců po zařazení do PD, eventuálně HD. U pacientů v predialyzačním období bylo provedeno vyšetření před vstupem do sledování a dále pak v odstupu 6 a 30 měsíců.

Nikdo z pacientů nebyl vyšetřen při akutní infekci nebo za akutního pooperačního stavu.

Ve všech vzorcích byla provedena tato laboratorní vyšetření: celkový cholesterol (T-C), HDL-cholesterol (HDL-C), triglyceridy (TG), apolipoprotein A-1 (Apo-A1), apolipoprotein B (Apo-B), lipoprotein(a) [Lp(a)]. Vypočteny byly tyto parametry: LDL-cholesterol (LDL-C), poměr T-C/HDL-C, non-HDL-C. Dále byla měřena glykemie, glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}), albumin, C-reaktivní protein (CRP) a byl stanoven body mass index (BMI). Koncentrace TC, TG, HDL-C byla stanovena enzymovými metodami na automatickém analyzátoru ADVIA 1650. Koncentrace apoA-1, apo-B, Lp(a) a CRP byla měřena imunoturbidimetricky, albumin fotometricky (vše analyzátor ADVIA 1650). Koncentrace LDL-cholesterolu byla vypočtena dle Friedewaldovy rovnice. HbA_{1c} byl stanoven metodou vysokotlaké kapalinové chromatografie (analyzátor TOSOH).

Pro srovnání hodnocených parametrů mezi skupinami PD, HD a predialýzy byl použit neparametrický nepárový Mannův-Whitneyův U-test. Pro srovnání parametrů před vstupem do PD, HD a po 6 měsících a po 30 měsících byl použit neparametrický párový Wilcoxonův test. Data byla hodnocena na hladině významnosti $\alpha = 5\%$.

Výsledky

Výchozí hodnoty měřených laboratorních parametrů před zařazením do PD, HD a predialýzy před vstupem do sledování jsou uvedeny v tab. 3.

U skupiny HD byly signifikantně vyšší hodnoty T-C, non-HDL-C, TG a Lp(a) před zařazením do pravidelného dialyzačního programu.

HDL-C byl nejnižší u skupiny HD a T-C byl nejnižší ve skupině predialýzy. CRP a BMI byly vyšší signifikantně ve skupině predialýzy a byly nejnižší ve skupině PD před zařazením do sledování. Ostatní parametry

Tab. 3. Výchozí hodnoty měřených laboratorních parametrů před zařazením do PD, HD a predialýzy před vstupem do sledování.

parametry	před zařazením do PD	před zařazením do HD	predialýza před vstupem do sledování
T-C mmol/l	5,08 ± 0,94	5,72 ± 1,24 *	4,37 ± 1,09 *
HDL-C mmol/l	1,66 ± 0,63	1,21 ± 0,38 *	1,42 ± 0,61
non-HDL-C mmol/l	3,42 ± 0,48	4,51 ± 0,72 *	2,99 ± 0,81
LDL-C mmol/l	2,18 ± 0,50	2,32 ± 0,63	2,01 ± 0,87
TG mmol/l	2,26 ± 1,40	2,65 ± 2,03 *	2,25 ± 0,68
Lp(a) g/l	0,17 ± 0,07	0,21 ± 0,53 *	0,13 ± 0,23
Apo-A1 g/l	1,36 ± 0,09	1,35 ± 0,19	1,42 ± 0,28
Apo-B g/l	1,25 ± 0,30	1,14 ± 0,16	1,16 ± 0,19
glukóza mmol/l	5,19 ± 1,66	5,33 ± 1,06	4,74 ± 1,08
HbA _{1c} %	3,36 ± 0,88	3,82 ± 0,49	3,36 ± 0,57
CRP mg/l	5,13 ± 4,51	7,99 ± 3,53	10,7 ± 3,83 *
albumin g/l	41,2 ± 3,48	41,8 ± 2,99	42,6 ± 2,71
BMI kg/m ²	24,3 ± 3,49	25,5 ± 3,54	26,3 ± 3,53 *

Legenda: T-C (celkový cholesterol), HDL-C (HDL-cholesterol), LDL-C (LDL-cholesterol), non-HDL-C (non-HDL-cholestereol), TG (triglyceridy), Lp(a) (lipoprotein(a)), Apo-A1 (apolipoprotein A-1) Apo-B (apolipoprotein B), HbA_{1c} (glykovaný hemoglobin), CRP (C-reaktivní protein), BMI (body mass index). Výsledky jsou udávány jako průměr ± SD (standard deviation)

**p < 0,05 PD oproti hodnotám ostatních skupin*

Tab. 4. Hodnoty měřených laboratorních parametrů před zařazením do PD, po 6 měsících a po 30 měsících na PD.

parametry	před zařazením do PD	po 6 měsících na HD	po 30 měsících na HD
T-C mmol/l	5,08 ± 0,94	6,12 ± 1,35 *	5,26 ± 1,01
HDL-C mmol/l	1,66 ± 0,63	1,24 ± 0,40 *	1,31 ± 0,58 *
non-HDL-C mmol/l	3,21 ± 0,48	3,92 ± 0,61 *	3,84 ± 0,83 *
LDL-C mmol/l	2,18 ± 0,50	2,98 ± 0,74 *	2,96 ± 0,90 *
TG mmol/l	2,26 ± 1,40	2,65 ± 2,01 *	2,05 ± 0,79
Lp(a) g/l	0,17 ± 0,07	0,40 ± 0,41 *	0,39 ± 0,30 *
Apo-A1 g/l	1,36 ± 0,09	1,34 ± 0,11	1,32 ± 0,24
Apo-B g/l	1,25 ± 0,30	1,19 ± 0,13	1,13 ± 0,22
glukóza mmol/l	5,19 ± 1,66	5,75 ± 1,57 *	5,61 ± 1,52 *
HbA _{1c} %	3,36 ± 0,88	3,69 ± 0,53	4,91 ± 0,48 *
CRP mg/l	5,13 ± 4,51	9,55 ± 5,62 *	12,63 ± 4,71 *
albumin g/l	41,2 ± 3,48	39,4 ± 2,05	39,2 ± 3,14
BMI kg/m ²	24,3 ± 3,49	26,6 ± 1,97 *	27,3 ± 2,50 *

Legenda: T-C – celkový cholesterol, HDL-C – HDL-cholesterol, LDL-C – LDL-cholesterol, non-HDL-C – nonHDL-cholestereol, TG – triglyceridy, Lp(a) – lipoprotein(a), Apo-A1 – apolipoprotein A-1, ApoB – apolipoprotein B, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, CRP – C-reaktivní protein

Výsledky jsou udávány jako průměr ± SD (standard deviation).

**p < 0,05 oproti hodnotám před zařazením*

byly srovnatelné ve všech skupinách jak u PD, tak u HD a predialýzy.

Hodnoty měřených laboratorních parametrů před zařazením do PD, po

6 měsících a po 30 měsících na PD jsou uvedeny v tab. 4.

U skupiny PD po 6 měsících sledování byly signifikantně vyšší hodnoty

Tab. 5. Hodnoty měřených laboratorních parametrů před zařazením do HD, po 6 měsících a 30 měsících na HD.

parametry	před zařazením do PD	po 6 měsících na HD	po 30 měsících na HD
T-C mmol/l	5,72 ± 1,24	5,44 ± 1,31	4,72 ± 1,28 *
HDL-C mmol/l	1,21 ± 0,38	1,16 ± 0,29	1,13 ± 0,37
non-HDL-C mmol/l	4,51 ± 0,72	4,28 ± 0,53	3,67 ± 0,42 *
LDL-C mmol/l	2,32 ± 0,63	2,43 ± 0,74	2,48 ± 0,85
TG mmol/l	2,65 ± 2,03	2,88 ± 1,12 *	2,58 ± 1,14
Lp(a) g/l	0,21 ± 0,53	0,28 ± 0,39 *	0,33 ± 0,41 *
Apo-A1 g/l	1,35 ± 0,19	1,29 ± 0,18	1,26 ± 0,23
Apo-B g/l	1,14 ± 0,16	1,19 ± 0,28	1,05 ± 0,32
glukóza mmol/l	5,33 ± 1,06	5,11 ± 1,45	5,45 ± 1,22
HbA _{1c} %	3,61 ± 0,49	3,75 ± 0,66	3,83 ± 0,51
CRP mg/l	7,99 ± 3,53	11,7 ± 4,86 *	10,6 ± 5,07 *
albumin g/l	41,8 ± 2,99	39,1 ± 4,06	41,1 ± 3,09
BMI kg/m ²	25,5 ± 3,54	26,3 ± 2,98	25,8 ± 2,90

Legenda: T-C – celkový cholesterol, HDL-C – HDL-cholesterol, LDL-C – LDL-cholesterol, non-HDL-C – nonHDL-cholestereol, TG – triglyceridy, Lp(a) – lipoprotein(a), Apo-A1 – apolipoprotein A-1, ApoB – apolipoprotein B, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, CRP – C-reaktivní protein

Výsledky jsou udávány jako průměr ± SD (standard deviation).

*p < 0,05 oproti hodnotám před zařazením

Tab. 6. Hodnoty měřených laboratorních parametrů pacientů predialýzy před vstupem do sledování, po 6 měsících a 30 měsících sledování.

Parametry	predialýza před vstupem do sledování	po 6 měsících sledování	po 30 měsících sledování
T-C mmol/l	4,37 ± 1,09	4,98 ± 1,18	5,06 ± 1,16 *
HDL-C mmol/l	1,42 ± 0,61	1,39 ± 0,26	1,38 ± 0,37
nonHDL-C mmol/l	2,99 ± 0,81	3,49 ± 0,85 *	3,68 ± 0,98 *
LDL-C mmol/l	2,01 ± 0,87	2,73 ± 0,41 *	2,64 ± 0,81
TG mmol/l	2,25 ± 0,68	2,37 ± 0,58	2,30 ± 1,37
Lp(a) g/l	0,13 ± 0,23	0,18 ± 0,19	0,21 ± 0,16 *
Apo-A1 g/l	1,42 ± 0,28	1,35 ± 0,19	1,39 ± 0,22
Apo-B g/l	1,16 ± 0,19	1,18 ± 0,20	1,11 ± 0,29
glukóza mmol/l	4,74 ± 1,08	4,56 ± 1,09	4,81 ± 1,01
HbA _{1c} %	3,36 ± 0,57	3,43 ± 0,38	3,22 ± 0,44
CRP mg/l	10,7 ± 3,83	13,1 ± 6,17 *	10,1 ± 5,12
albumin g/l	42,6 ± 2,71	41,1 ± 3,86	40,9 ± 2,94
BMI kg/m ²	26,3 ± 3,53	25,4 ± 3,55	24,3 ± 3,80 *

Legenda: T-C – celkový cholesterol, HDL-C – HDL-cholesterol, LDL-C – LDL-cholesterol, non-HDL-C – nonHDL-cholestereol, TG – triglyceridy, Lp(a) – lipoprotein(a), Apo-A1 – apolipoprotein A-1, ApoB – apolipoprotein B, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, CRP – C-reaktivní protein

Výsledky jsou udávány jako průměr ± SD (standard deviation).

*p < 0,05 oproti hodnotám před zařazením

T-C, non-HDL-C, LDL-C, TG, glukózy, CRP, BMI a snížily se hodnoty HDL-C.

U skupiny PD po 30 měsících došlo k poklesu T-C a TG na hodnoty, jež měli pacienti před zahájením PD,

ale u této skupiny pacientů zůstaly signifikantně vyšší hodnoty non-HDL-C, LDL-C, Lp(a), glukózy, CRP a BMI. Zvýšil se signifikantně HbA_{1c}.

Pacienti na PD v průběhu sledování byli zváženi s dialyzačním roztokem v dutině břišní (intraperitoneálně), což představuje v průměru 2 litry při jedné výměně, a tato hodnota nebyla odečtena z celkové tělesné hmotnosti.

Hodnoty měřených laboratorních parametrů před zařazením do HD, po 6 měsících a 30 měsících na HD jsou uvedeny v tab. 5.

U skupiny HD po 6 měsících byly signifikantně vyšší TG, Lp(a) a CRP, snížily se hodnoty non-HDL. Po 30 měsících došlo k signifikantnímu poklesu T-C, non-HDL-C. Lp(a) a CRP zůstaly signifikantně vyšší. Ostatní parametry se signifikantně nezměnily oproti hodnotám před zařazením do HD.

Hodnoty měřených laboratorních parametrů pacientů predialýzy před vstupem do sledování, po 6 měsících a po 30 měsících sledování jsou uvedeny v tab. 6.

Ve skupině predialýzy došlo v průběhu 6 měsíců sledování k signifikantnímu zvýšení non-HDL-C, LDL-C a CRP. Po 30 měsících sledování došlo k signifikantnímu zvýšení TC. Non-HDL-C a LDL-C zůstaly statisticky významně vyšší i po 30 měsících. HDL-C zůstal prakticky beze změn, TG byly nesignifikantně zvýšeny po celou dobu sledování a nedošlo k změně ani po 30 měsících. Lp(a) se signifikantně zvýšil po 30 měsících sledování. CRP byl oproti druhým skupinám signifikantně vyšší, jinak byl vyšší již na začátku sledování a po přechodném signifikantním zvýšení byl zjištěn jeho pokles k hodnotám, jaké byly před zahájením sledování. BMI se oproti vstupní hodnotě signifikantně snížil po 30 měsících. Ostatní parametry zůstaly bez signifikantních změn.

Srovnání krevních lipidů a dalších parametrů mezi skupinami PD, HD

a predialýzou po 30 měsících sledování jsou uvedeny v tab. 7.

Po 30 měsících sledování byly ve skupině PD zjištěny signifikantně vyšší hodnoty T-C vůči HD ($p < 0,05$). Ve skupině predialýzy signifikantně vyšší hodnoty HDL-C vůči HD ($p < 0,05$). Ve skupině PD byly zjištěny nejvyšší hodnoty LDL-C a Lp(a) oproti HD a predialýze, rozdíl dosáhl statistické významnosti ($p < 0,05$). Mezi skupinami byly zjištěny signifikantně vyšší HbA_{1c}, CRP a BMI ve skupině PD ($p < 0,05$). Ve skupině PD byla signifikantně vyšší glukóza vůči predialýze ($p < 0,05$). Albumin byl vyšší ve skupině HD, ale rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Pacienti léčení HD a v predialýze měli normální hladinu T-C.

Diskuse

Dyslipidemie se u chronické renální insuficience (CHRI) manifestuje již v časně fázi choroby a u pacientů s lepší zbytkovou funkcí má mírnější formu [1]. Dyslipidemie u CHRI má multifaktoriální etiologii a na jejím rozvoji se podílí několik mechanismů: snížená aktivita lipoproteinové a jaterní lipázy, periferní inzulinová rezistence, hyperparatyreoidismus a nedostatek L-karnitinu [27].

U PD se podílí na rozvoji dyslipidemie také kontinuální absorpce glukózy, která zvyšuje tvorbu TG (ta je zřejmě důsledkem zvyšující se koncentrace lipoproteinů bohatých na triglyceridy) [7]. Poruchu může potencionovat nízká aktivita enzymů zodpovědných za katabolismus lipoproteinů bohatých na TG. U nemocných léčených PD byla prokázána nižší aktivita jaterní lipázy [17].

Změny v koncentracích krevních lipidů a lipoproteinů jsou také závislé na způsobu léčby (HD, PD, transplantace ledvin). U PD bývá častější zvýšení T-C, LDL-C, Lp(a), apo-B a větší pokles HDL-C a apo-A1 ve srovnání s HD [19,20].

Po transplantaci ledviny často dochází k vzestupu LDL, někdy i VLDL,

Tab. 7. Srovnání krevních lipidů a dalších parametrů mezi skupinami PD, HD a predialýzou po 30 měsících sledování.

parametry	peritoneální dialýza	hemodialýza	predialýza
T-C mmol/l	5,26 ± 1,01	4,72 ± 1,28 *	5,06 ± 1,16
HDL-C mmol/l	1,31 ± 0,58	1,13 ± 0,37	1,38 ± 0,37 *
non-HDL-C mmol/l	3,84 ± 0,83	3,67 ± 0,42	3,68 ± 0,98
LDL-C mmol/l	2,96 ± 0,90	2,48 ± 0,85 *	2,64 ± 0,81 *
TG mmol/l	2,05 ± 0,79	2,58 ± 1,14	2,30 ± 1,37
Lp(a) g/l	0,39 ± 0,30	0,33 ± 0,41 *	0,21 ± 0,16 *
Apo A1 g/l	1,32 ± 0,24	1,26 ± 0,23	1,39 ± 0,22
Apo B g/l	1,13 ± 0,22	1,05 ± 0,32	1,11 ± 0,29
glukóza mmol/l	5,61 ± 1,52	5,45 ± 1,22	4,81 ± 1,01 *
HbA _{1c} %	4,91 ± 0,48	3,83 ± 0,51 *	3,22 ± 0,44 *
CRP mg/l	12,6 ± 4,71	10,6 ± 5,07 *	10,1 ± 5,12 *
albumin g/l	39,2 ± 3,14	41,1 ± 3,09	40,9 ± 2,94
BMI kg/m ²	27,3 ± 2,50	25,8 ± 3,86 *	24,1 ± 3,63 *

Legenda: T-C – celk. cholesterol, HDL-C – HDL cholesterol, LDL-C – LDL-cholesterol, TG – triglyceridy, Lp(a) – lipoprotein(a), ApoA1 – apolipoprotein A1, ApoB – apolipoprotein B, CRP – C-reaktivní protein, BMI – body mass index, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin
*Statisticky významné rozdíly vůči HD a predialýze jsou označeny *.*

čímž se mění typ hyperlipoproteinemie – vedle typu IV nacházíme typ IIb, vzácně II podle Fredricksona. Významnou roli zde hraje přírůstek tělesné hmotnosti, časté poruchy sacharidového metabolismu a dlouhodobá imunosupresivní léčba [25].

U našich pacientů se ve skupině PD v průběhu 6 měsíců zvýšila hodnota T-C o 1,04 mmol/l, non-HDL-C o 0,71 mmol/l, hodnota LDL-C o 0,75 mmol/l, TG o 0,39 mmol/l a Lp(a) o 0,23 g/l, což je statisticky významné pro tyto sledované parametry za toto období.

Po 30 měsících PD byl zjištěn pokles celkového cholesterolu a triglyceridů na hodnoty, jež měli pacienti před zahájením PD. U pacientů na PD zůstal signifikantně vyšší non-HDL-C, LDL-C, Lp(a). HDL-C zůstal signifikantně nižší a došlo k nesignifikantnímu poklesu Apo-B, hodnota Apo-A1 se nezměnila.

Je známo, že u nemocných léčených PD, bývá koncentrace TG, T-C vyšší v prvních měsících léčby, a to díky absorpci glukózy z dialyzačního roztoku. Pak však dochází ke stabilizaci, a dokonce k poklesu na výchozí hod-

noty [28]. Vzhledem k tomu, že absorpce glukózy z dialyzátu v průběhu PD má kontinuální charakter, stabilizace toho stavu a následný pokles v hladinách cholesterolu a TG je zajímavý fenomén. V tomto případě lze předpokládat metabolickou a dietní adaptaci nemocných na zátěž glukózou [5,26].

Nízký HDL-C může být důsledkem ztrát apo-AI a AII dialyzátem [3].

Snížená hladina HDL-C u diabetiků na PD je také ovlivněna podáním hypertonického dialyzačního roztoku s glukózou. CAPD s použitím hypertonických roztoků má nežádoucí účinky na systémovou hemodynamiku, má také negativní dopad na glykemii a na životnost peritoneální membrány [16].

Již před zařazením do PD vykazuje 68 % pacientů mírnou hypercholesterolemii a 47 % pacientů lehkou hypertriglyceridemií [5]. Restrikci karbohydrátů v dietě na 240–250 g/24 hod lze u pacientů léčených PD snížit hladiny triglyceridů [26].

Hypertriglyceridemie může být způsobena také akcentací poruchy

metabolizmu lipidů při chronickém selhání ledvin a může být jednou z příčin urychlené aterosklerózy [10]. Nemocní léčení PD mají v séru zvýšené aterogenní lipoproteiny bohaté na TG [7]. Hodnota LDL je vyšší u 48 % pacientů léčených PD ve srovnání s 23 % nemocných léčených hemodialýzou a u 7 % zdravých dobrovolníků. Zvýšení LDL-C je spojeno se zvýšeným rizikem výskytu infarktu myokardu u nemocných s renálním selháním [14].

Hypertriglyceridemie je provázána zvýšením trombogenity, výskytem malých denzních LDL-částic, které jsou snáze oxidovatelné. Ze studií poslední doby to dokládá například 8letá studie mužské populace v Kodani (København, Dánsko) [9], do níž bylo zařazeno 2 906 mužů ve věku 53–74 let bez ICHS. V této studii byla hladina TG významným rizikovým faktorem vzniku ICHS nezávisle na dalších hlavních rizikových faktorech včetně HDL-C. Metaanalýza 17 populačních studií prokázala, že každé zvýšení hladiny TG o 1 mmol/l bylo spojeno se zvýšením kardiovaskulárního rizika o 32 % u mužů a o 76 % u žen [2]. Po vyloučení vlivu hodnot HDL-C a ostatních rizikových faktorů kleslo riziko u mužů na 14 % a u žen na 37 %, nicméně zůstalo statisticky významné. Vysoká koncentrace TG se jeví též nezávislým rizikovým faktorem ischemických cévních mozkových příhod a tranzitorní ischemické ataky (TIA příhod) podle analýzy registru studie BIP (Bezafibrate Infarction Prevention study) u 11 177 pacientů s ICHS [25].

U souborů našich pacientů léčených PD se po zahájení PD statisticky významně zvýšil CRP jako marker zánětlivých procesů a došlo k dalšímu nárůstu CRP během 30 měsíců léčby pomocí PD. Toto může svědčit o tom, že pacienti léčení PD mohou být pro způsobu léčení ohroženější intraperitoneálně mikrozářlivým prostředím [15]. Důvodem zvýšení hladiny CRP u našich pacientů prav-

děpodobně nebyl výskyt peritonitidy, protože u těchto pacientů nebyly provedeny odběry během akutního zánětu.

Při PD dochází ke vstřebání 100 až 200 g glukózy denně. Tato absorpce glukózy může potenciálně přispět k aterogenním změnám v metabolismu lipidů a lipoproteinů v séru, ale některé změny jsou přechodné a podporují adaptaci peritonea na zátěž glukózou [12]. Zvýšený příjem glukózy může vést k hyperglykémii, hypertriglyceridemii, hyperinzulinemii, k obezitě, k omezení chuti k jídlu, a tím ke sníženému příjmu bílkovin [22]. Tím jsou především postižováni diabetici a mnohdy je u nich zapotřebí zvyšovat dávky inzulínu nebo perorálních antidiabetik.

U skupiny PD došlo k signifikantním zvýšením hladiny krevního cukru a glykovaného hemoglobinu, a to hlavně u diabetiků. Byly také zvýšeny dávky inzulínu a perorálních antidiabetik. U 1 diabetika bylo nutné zvýšit dávky inzulínu o 4–6 j denně.

Albumin byl v normálním rozmezí hodnot jak před zařazením do PD, tak během PD. Jeho průměrná koncentrace byla 39,2 g/l. To dosvědčuje, že naši nemocní netrpí malnutricí, i když představují ztráty bílkovin při PD v průměru 5–10 g za den a během peritonitid se mohou zvýšit až o 100 % [22].

U našich pacientů byl průměrný BMI signifikantně vyšší u skupiny PD a toto zvýšení tělesné hmotnosti patří k metabolickým komplikacím PD, které zahrnují kromě zvýšení tělesné hmotnosti, hyperglykémii, hypercholesterolemii a hypertriglyceridemii. Tyto metabolické poruchy jsou spojeny pravděpodobně s metodou léčby, při níž může samotná glukóza, která se používá při peritoneální dialýze v roztocích jako osmotické agens, sloužit jako substrát pro syntézu lipoproteinů. Také chronická hyperhydratace u některých z pacientů na PD má spolupodíl na zvyšování BMI. Použití Icodextrinu jako

polymeru glukózy s nižší absorpcí glukózy bylo spojeno s nižší hladinou T-C a LDL. Použití Icodextrinu bylo dokonce spojeno s nižší hladinou leptinu u PD pacientů [11].

V predialýze se BMI oproti vstupní hodnotě snížil pravděpodobně díky nízkoproteinové dietě, při které někteří pacienti snižují celkový příjem potravy a tím i celkové energie, ale nedošlo k statisticky významnému poklesu albuminu v séru.

39,4 % pacientů ze všech skupin bylo léčeno hypolipidemiky, která mohla ovlivnit výchozí hodnoty T-C a další parametry lipidového metabolismu. U skupiny pacientů před zařazením do HD byla léčba hypolipidemiky zastoupena nejméně, resp. u většiny pacientů z této skupiny nebylo její nasazení indikováno. Největší zastoupení v léčbě fluvastatinem měla skupina pacientů z predialýzy.

Hladiny Lp(a) u PD pacientů bývají výrazně vyšší v těch případech, v nichž je vyšší koncentrace Lp(a) v dialyzátu. To je zapříčiněno zvýšenou exkrecí Lp(a) do dialyzátu a hyperprodukcí Lp(a) játry. Vyšší hladina Lp(a) u PD ve srovnání s HD naznačuje možný vliv typu dialyzační procedury. Existuje souvislost mezi Lp(a) a parametry týkajícími se dialyzační procedury (dávka dialýzy, absorpce glukózy peritoneem, ztráty bílkovin a clearance bílkovin) [23]. V longitudinální studii 1 200 PD pacientů se Lp(a) signifikantně zvýšil po zahájení CAPD a po 3–5 měsících léčby. Korelace významně se zvyšující hladiny Lp(a) s peritoneální clearance albuminu a β_2 -mikroglobulinu naznačuje, že za mechanismem zvýšení hladiny Lp(a) stojí velké ztráty bílkovin dialyzátem, a to i přes zvýšenou syntézu Lp(a) v játrech a snížení katabolizmu Lp(a) u PD. Konečně, korelace mezi Lp(a) a peritoneální absorpcí glukózy také potvrzuje například souvislost mezi zvýšenou hladinou Lp(a) a dialyzační procedurou – zejména v transportu bílkovin a glukózy peritoneem [6].

Lp(a) byl identifikován začátkem 90. let 20. století jako nezávislý faktor pro aterosklerotické cévní choroby [18].

Statiny mají benefiční efekt na hladiny lipidů a na trombogenitu u PD pacientů, ovlivňují agregaci trombocytů a vnější koagulační cestu, zlepšují fibrinolýzu a také endoteliální dysfunkci [13].

Metabolismus proteinů i přes ztráty bílkovin dialyzátem nebyl u našich pacientů významně ovlivněn.

Závěr

U našeho souboru PD pacientů jsme našli statisticky významně zvýšené hodnoty LDL-C a Lp(a) vůči pacientům v HD a v predialýze. Je zřejmé, že peritoneální dialýza má jako metoda náhrady funkce ledvin vliv na zhoršování metabolismu lipidů a lipoproteinů. Tento nález přispívá ke zvyšování rizika aterosklerózy a může nepříznivě ovlivnit také další prognózu těchto pacientů.

Konvenční glukózové roztoky mohou mimo jiné nepříznivě ovlivňovat metabolismus sacharidů a lipidů a mohou vyvolat sacharidy indukovanou hypertriglyceridemii, která byla pozorovaná také u našich pacientů.

K potvrzení těchto nálezů by přispěly studie s větším počtem pacientů, které by byly statisticky přesvědčivější, zaznamenaly by i možný vztah k celkové a kardiovaskulární nemoci a úmrtnosti.

Literatura

1. Attman PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profile, dyslipoproteinemia-relation to renal function and dialysis. *Nephron* 1991; 57: 401–410.
2. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: suppl. 4A: 7B–12B.
3. Cancarini G, Constation E, Brunori G et al. Nutritional status of long term CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1992; 8: 84–86.
4. Davidson MH on behalf of the Fluent Investigation Group. Fluvastatin Long-Term Extension Trial (FLUENT): Summary of efficacy and safety. *Am J Med* 1994; 96 (Suppl 6A): 41A–44A.

5. Davidson MH, Hauptman J, Digiramo O. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 13: 278–280.
6. Heimbürger O, Stenvinkel P, Berglund L et al. Increased plasma lipoprotein(a) in continuous ambulatory peritoneal dialysis is related to peritoneal transport of proteins and glucose. *Nephron* 1996; 72: 135–140.
7. Hodis HN, Mack WJ. Triglyceride-rich lipoproteins and progression of atherosclerosis. *European Heart Journal* 2003; 24(Suppl A): 81–85.
8. Janicki K, Solski J, Janicka L et al. Lipid and apolipoproteins disturbances in hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplant patients. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska (Med)* 2004; 59: 459–466.
9. Jeppesen J, Hein HO, Suadican P et al. Triglyceride concentrations and ischemic heart disease. An eight-year follow-up in the Copenhagen male study. *Circulation* 1998; 97: 1029–1036.
10. Kimak E, Solski J, Janicka L Lipoprotein profiles at different stages of chronic renal insufficiency. *Renal failure* 2000; 22: 63–71.
11. le Poole CY, van Ittersum FJ, Weijmer MC et al. Clinical effects of a peritoneal dialysis regimen low in glucose in new peritoneal dialysis patients: a randomized crossover study. *Adv Perit Dial* 2004; 20: 170–176.
12. Lindholm B, Norbeck HE Serum lipids and lipoproteins during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acta Med Scand* 1986; 220: 143–151.
13. Malyszko J, Malyszko JS, Hryzsko T et al. Influence of simvastatin on aspects of thrombogenesis in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2003; 23: 260–266.
14. O'Neal DN, Best JD, Petri M et al. Initial hypoalbuminemia and hyperlipidemia persist during chronic peritoneal dialysis. *Nephron* 2003; 76: 56–61.
15. Park SH, Lee EG, Kim IS et al. Effect of glucose degradation products on the peritoneal membrane in a chronic inflammatory infusion model of peritoneal dialysis in the rat. *Perit Dial Int* 2004; 24: 115–122.
16. Selby NM, Fonseca S, Hulme L et al. Hypertonic glucose-based peritoneal dialysate is associated with higher blood pressure and adverse hemodynamics as compared with icodextrin. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1848–1853.

17. Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H et al. Roles of hypoalbuminemia and lipoproteins lipase on hyperlipoproteinemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Metabolism* 1991; 40: 1002–1008.
18. Siamopoulos KC, Elisaf MS, Bairaktari HT et al. Lipid parameters including lipoprotein(a) in patients undergoing CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int* 1995; 15: 342–347.
19. Soška V. Sekundární hyperlipoproteinémie – přehled a význam. Abstr. IV: kongres o ateroskleróze, Špindlerův Mlýn, 7.–9. 12. 2000. *DMEV* 2000; 3: Suppl. 2: 30.
20. Soška V. Poruchy metabolismu lipidů, diagnostika a léčba. Praha: Grada Publishing 2001, 166.
21. Soška V, Lojek A, Sobotová D. Vliv jednorázové hemodialýzy na koncentraci krevních lipidů a lipoproteinů. *Klin Biochem Metab* 2000; 8: 114–117.
22. Sulková S et al. Peritoneální dialýza. Syllabova knižnice sv. 1, Praha: Jessenius 1993.
23. Tanaka S. Alterations of serum lipoprotein(a) levels in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1994; 36: 746–751.
24. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E et al (for the BIP Study Group). Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) registry. High triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation* 2001; 104: 289–297.
25. Teplan V. Metabolismus a ledviny. Praha: Grada Publishing 2000: 59.
26. Turgan C, Feehally J, Bennet S et al. Accelerated hypertriglyceridemia in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and preventable abnormality. *Int J Artif Organs* 1981; 4: 158–160.
27. Wanner C, Frommherz K, Horl WH. Hyperlipoproteinemia in chronic renal failure, pathophysiological and therapeutic aspects. *Kardiologie* 1991; 78: 202–217.
28. Zharfbin A, Soška V, Sobotová D. Změny krevních lipidů u nemocných léčených peritoneální dialýzou. XXX. nefrologický kongres, Luhačovice, 17.–19. 6. 2004. *Aktuality v nefrologii* 2004; Suppl 10: 36–37 (Abstr).

MUDr. Assad Zharfbin

www.fnusa.cz

e-mail: assadullah.zharfbin@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 16. 4. 2004

Přijato po recenzi: 26. 7. 2006