



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Piotr Wesołowski¹, Zofia Wańkowicz²¹Zakład Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny²Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

Insulinooporność a dializoterapia otrzewnowa

Insulin resistance and peritoneal dialysis

ABSTRACT

Insulin resistance related disorders and clinical syndromes in patients with preserved renal function have been thoroughly examined. The clinical significance of insulin resistance in patients with chronic kidney disease in predialysis or dialysis remains insufficiently explored. Insulin resistance in those patients has been proved a strong independent predictor of mor-

tality caused by cardiovascular events. Even if starting renal replacement therapy, independently of the dialysis method, decreases insulin resistance, long term renal replacement therapy promotes it. Constant glucose overload constitutes a risk factor for insulin resistance in patients undergoing peritoneal dialysis.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 4, 313–319

Key words: insulin resistance, peritoneal dialysis, chronic kidney disease

WSTĘP

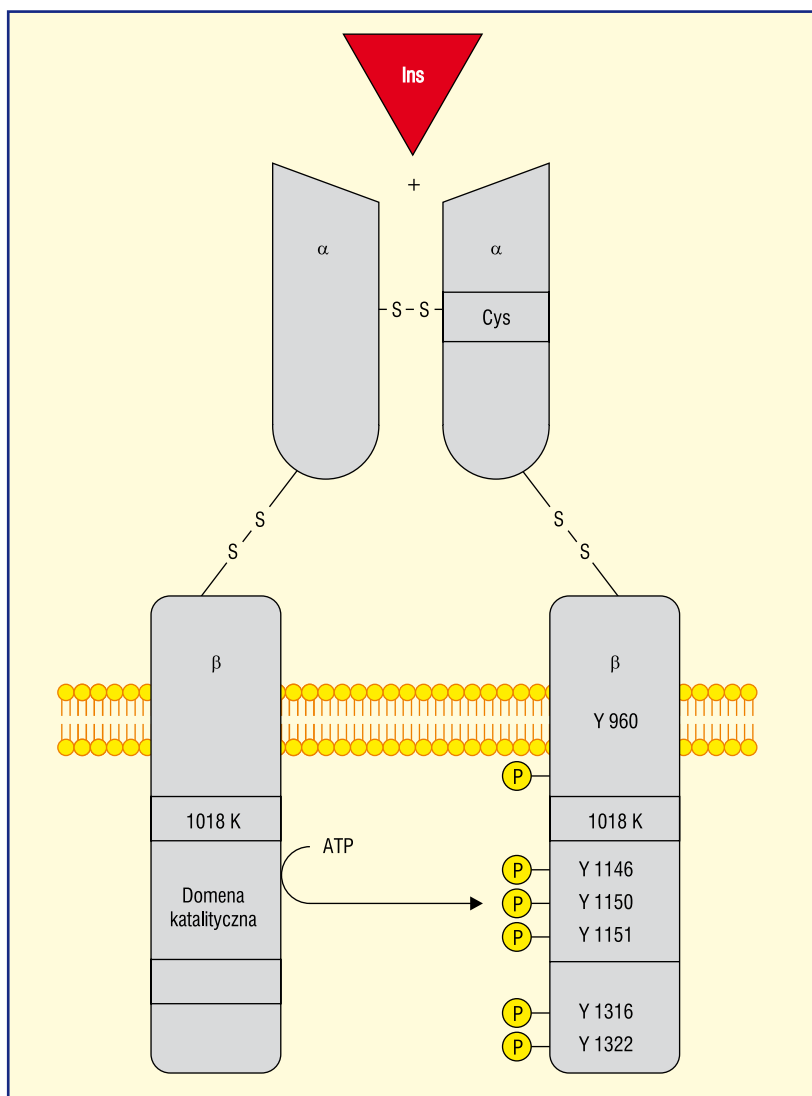
Insulinoopornością określa się zaburzenie homeostazy glukozy, polegające na zmniejszeniu wrażliwości tkanek docelowych na insulinę, pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia w surowicy krwi. Rozróżnia się 3 rodzaje zaburzeń prowadzących do oporności na działanie insuliny — insulinooporność przedreceptorową, receptorową i poreceptorową. Klasyycznym przykładem oporności przedreceptorowej jest tak zwany zespół mutowanej insuliny, w którym wykazano genetycznie uwarunkowaną nieprawidłową budowę cząsteczki insuliny — ma tu miejsce prawidłowa reakcja na insulinę egzogenną, natomiast występuje insulinooporność w stosunku do endogennej, zmienionej cząsteczki insuliny. Insulinooporność może również rozwinąć się w następstwie zaburzeń czynności lub struktury receptora insulinowego. Gen receptora insulinowego zlokalizowany jest na krótszym ramieniu chromosomu 19. Receptory insulinowe są obecne na powierzchni wszystkich komórek ustroju, w tym w największej liczbie na powierzchni adipocytów i hepatocytów. Nieliczne receptory znajdują się na powierzchni krwinek czerwonych. Receptor insulinowy jest

glikoproteina, składającą się z 2 podjednostek α i 2 podjednostek β . Po przyłączeniu insuliny do podjednostki α dochodzi na powierzchni komórki do autofosforylacji podjednostek β znajdujących się wewnątrz komórki i jednocześnie do endocytozy receptora. Internalizowany receptor zapoczątkowuje kaskadę fosforylacji kinaz białkowych, po czym powraca do błony komórkowej, gdzie może ponownie łączyć się z nową cząsteczką insuliny lub też podlegać degradacji wewnątrzkomórkowej. Dotychczas opisano wiele mutacji genu odpowiedzialnego za budowę receptora insulinowego. Mutacje te prowadzą do upośledzonego wiązania insuliny z receptorem, zmniejszenia aktywności kinazy tyrozynowej związanej z podjednostką β receptora, zaburzeń procesu transportu receptora do błony komórkowej lub zakłóconej syntezy cząsteczki receptora insulinowego. Insulinooporność może być także wywołana zaburzeniami poreceptorowymi. Wyróżnia się tu, między innymi, zaburzenia procesów sygnalizujących przyłączenie insuliny do receptora insulinowego oraz zaburzenia struktury i funkcji transporterów glukozy do wnętrza komórki.

Insulinooporność może mieć postać obwodową i wątrobową. Obwodowa insulino-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkowicz
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa
Obrony Narodowej WIM
ul. Szaserów 128
04–141 Warszawa
e-mail: zwankowicz@wim.mil.pl



Rycina 1. Schemat receptora insulinowego. Miejsca autofosforylacji oznaczone jako (P) w podjednostce β . Kluczowe reszty tyrozynowe podlegające autofosforylacji oznaczono jako Y. (Sieradzki J. [red.]. Cukrzyca. Via Medica 2006)

►► **Metody rozpoznawania insulinooporności polegają na równoczesnych pomiarach stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi** ◀◀

oporność rozwija się w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej. Postać ta objawia się upośledzeniem wychwytu i utylizacji glukozy przez mięśnie szkieletowe oraz nasileniem lipolizy w tkance tłuszczowej i w następstwie tego zwiększonym uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych. Natomiast insulinooporność wątrobowa dotycząca hepatocytów powoduje niekontrolowane nasilenie wątrobowej glikogenolizy i glukoneogenezy oraz wytwarzanie frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*) cholesterolu i triglicerydów.

METODY ROZPOZNAWANIA INSULINOOPORNOŚCI

Metody rozpoznawania insulinooporności polegają na równoczesnych pomiarach

stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi. Metody te można podzielić na takie, w których pomiarów stężeń glukozy i insuliny dokonuje się w warunkach podstawowych bądź po dożylnym podaniu określonej ilości glukozy, względnie insuliny. Najprostszą metodą oceny insulinooporności jest określenie wielkości ilorazu stężenia insuliny i glukozy w surowicy krwi. Iloraz stężenia insuliny (wyrażonego w mIU/l) do stężenia glukozy we krwi (wyrażony w mg/dl), wyższy niż 0,3, przemawia za insulinoopornością. Badanie można wykonać w warunkach podstawowych bądź w godzinę po doustnym podaniu 75 g glukozy. Ocena stężenia insuliny w surowicy krwi w warunkach podstawowych, jako prosta i tania metoda oceny insulinooporności, znalazła szerokie zastosowanie w badaniach epidemiologicznych [1]. Wynik badania w przybliżony sposób odzwierciedla stopień insulinooporności pod warunkiem niezaburzonej sekrecji insuliny przez trzustkę. Kolejną metodą jest test tolerancji insuliny. Polega on na jednorazowym podaniu dożylnym insuliny w dawce 0,1 j./kg mc., a następnie na powtarzanych pomiarach stężenia glukozy w surowicy krwi. U osób z insulinoopornością spadek stężenia glukozy w surowicy krwi jest stosunkowo nieznaczny, natomiast u osób insulinowrażliwych stężenie glukozy w surowicy krwi spada do wartości 50-procentowej glikemii wyjściowej. Test ten jest obciążony ryzykiem wystąpienia nadmiernej hipoglikemii i może stanowić zagrożenie dla zdrowia badanych osób.

Obecnie za „złoty standard” w ocenie insulinooporności uważana jest metaboliczna kłamra euglikemiczna. Metoda ta została opracowana przez Andresa i wsp., a udoskonalona przez De Fronzo i wsp. Kłamra euglikemiczna polega na pomiarze ilości glukozy potrzebnej do utrzymania glikemii na stałym poziomie w warunkach doświadczalnie uzyskanej hiperinsulinemii (w granicach fizjologicznych stężeń poposiłkowych). Test obejmuje: zmienny wlew dożylny 20-procentowej glukozy, stały dożylny wlew insuliny, pomiar glikemii co 5 minut w arterializowanej krwi żylny oraz ocenę zmian w dawce glukozy potrzebnej do utrzymania glikemii na stałym poziomie w stosunku do stałych ilości podawanej insuliny [2]. Dzięki podaży egzogennej insuliny uzyskuje się całkowite zablokowanie wytwarzania insuliny przez trzustkę i produkcji glukozy przez wątrobę. Wielkość wychwytu glukozy przez komórki organizmu w jednostce czasu określa się jako wartość M (wyrażaną w mg/kg/min lub mmol/kg/min). Powtarzalność tej metody jest bardzo wysoka przy

współczynnika zmienności wynoszącym 10%. Niestety, metoda klamry metabolicznej jest droga, pracochłonna i obciąża chorego długotrwałymi dożylnymi wlewami glukozy i insuliny. Metoda ta jest wykorzystywana głównie dla potrzeb naukowych, natomiast jej przydatność w praktyce klinicznej — ograniczona [3].

Obecnie szerokie zastosowanie znajduje matematyczny model oceny insulinooporności *HOMeostatic Model Assessment* (HOMA) [4, 5]. W modelu tym na podstawie stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi w warunkach podstawowych oblicza się współczynnik insulinooporności według następującego wzoru:

$$\text{HOMA-IR} (\text{mmol/l} \times \mu\text{j./ml}) = \frac{\text{stężenie glukozy na czczo} (\text{mmol/l}) \times \text{stężenie insuliny na czczo} (\mu\text{j./ml})}{22,5}$$

Wartość tego współczynnika w warunkach fizjologicznych wynosi 1,0. Wyższe wartości przemawiają za insulinoopornością obwodową lub pochodzenia wątrobowego. Formuła matematyczna oryginalnego wskaźnika HOMA-IR (HOMA1) została opracowana w 1985 roku przez Matthews'a i wsp. [6]. Obecnie wykorzystywany jest także wskaźnik HOMA2 zmodyfikowany w 1996 roku przez Levy'ego i wsp. Wskaźnik ten jest wyliczany przez program komputerowy (oprogramowanie dostępne bezpłatnie na potrzeby niekomercyjne ze źródła www.ocdem.ox.ac.uk). Wskaźnik HOMA-IR ściśle koreluje z indeksem insulinooporności oznaczanym na podstawie standardowej klamry euglikemicznej ($p < 0,0001$), ze stężeniami insuliny na czczo ($p < 0,0001$) oraz klamrą hiperglikemiczną ($p < 0,01$) [7]. Wykazano ponadto, że wskaźnik HOMA-IR może być także wykorzystywany do oceny insulinooporności u osób z przewlekłą chorobą nerek [8].

ZNACZENIE KLINICZNE INSULINOOPORNOŚCI

U chorych bez niewydolności nerek insulinooporność może powodować wielorakie zaburzenia i następstwa kliniczne (tab. 1, 2).

ZESPÓŁ METABOLICZNY

Insulinooporność jest uznawana za jeden z głównych czynników patogenetycznych zespołu metabolicznego. W patogenezie zespołu metabolicznego istotne znaczenie odgrywają czynniki genetyczne i środowiskowe. Dowodzą tego przypadki rodzinnego występowania zespołu metabolicznego. W badaniach genetycznych najwięcej danych wskazuje na znaczenie

Tabela 1. Zaburzenia wynikające z insulinooporności

Zaburzenia wynikające z insulinooporności
Zaburzenia gospodarki lipidowej
Zaburzenia funkcji śródbłonka naczyniowego
Zaburzenia koagulologiczne
Aktywacja stanu zapalnego
Hiperurykemia

Tabela 2. Następstwa kliniczne insulinooporności

Następstwa kliniczne insulinooporności
Zespół metaboliczny
Cukrzyca typu 2
Choroby układu sercowo-naczyniowego
Niealkoholowe stłuszczenie wątroby
Obturacyjny bezdech senny
Zespół policystycznych jajników

polimorfizmów genów związanych z jądrowymi receptorami aktywowanymi przez proliferatory peroksyosomów γ (PPAR- γ , *peroxisome proliferator activated receptors* γ), między innymi regulującymi adipogenezę i zwiększającymi insulinooporność [9]. Inne geny to: gen kalpajny 10 — proteazy cytoplazmatycznej uczestniczącej w przemianach metabolicznych, gen rezystyny — hormonu tkanki tłuszczowej wpływającego na insulinooporność oraz geny związane z syntezą transporterów glukozy w komórkach. Podstawowe czynniki środowiskowe istotne w rozwoju zespołu metabolicznego to: brak aktywności fizycznej i nieprawidłowy sposób odżywiania prowadzący do nadwagi i otyłości. Nadwaga i otyłość, a zwłaszcza jej typ trzewny, prowadzą do insulinooporności i kompensacyjnej hiperinsulinemii [10].

CUKRZYCA TYPU 2

Insulinooporność oraz zaburzenia czynności wydzielniczej komórek β trzustki to podstawowe mechanizmy patogenetyczne rozwoju cukrzycy typu 2. Powstaniu insulinooporności sprzyjają zarówno predyspozycja genetyczna, jak i działanie czynników środowiskowych. Wśród tych ostatnich kluczową rolę odgrywają niewłaściwa ilościowo i jakościowo dieta oraz mała aktywność fizyczna. Insulinooporność narastająca wraz z wiekiem i przyrostem masy ciała jest czasowo związana z nadmierną sekrecją insuliny. Utrata zdolności kompensacyjnych komórek β do hipersekrecji insuliny wiąże się ze stopniowym wzrostem glikemii. Za hiperglikemię na czczo odpowiada głównie wzmożona wątrobowa produkcja glukozy. Nadmierny

►► Insulinooporność jest uznawana za jeden z głównych czynników patogenetycznych zespołu metabolicznego ◀◀

►► Powstaniu insulinooporności sprzyjają zarówno predyspozycja genetyczna, jak i działanie czynników środowiskowych ◀◀

▶▶ Nadmiar tkanki tłuszczowej bezpośrednio i pośrednio indukuje zjawisko insulinooporności ◀◀

wzrost glikemii poposiłkowej odzwierciedla początkowo defekt I fazy sekrecji insuliny. Nadmiar tkanki tłuszczowej, szczególnie gromadzonej centralnie (otyłość typu brzuszego), jest przyczyną zaburzeń gospodarki lipidowej, dysregulacji metabolizmu glukozy, nadciśnienia tętniczego, wzmożonej gotowości prozakrzepowej. Nasiloną lipoliza prowadzi do wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz gromadzenia triglicerydów w tkankach insulinoopornych, między innymi mięśniach i wątrobie. Nadmiar tkanki tłuszczowej bezpośrednio i pośrednio indukuje zjawisko insulinooporności. Według hipotezy Randle'a wolne kwasy tłuszczowe i ich zwiększone utlenianie blokują fizjologiczny metabolizm glukozy w mięśniach poprzez hamowanie kluczowego enzymu glikolizy, jakim jest heksokinaza. W wątrobie nasilona oksydacja wolnych kwasów tłuszczowych zwiększa ilość substratów i aktywność enzymów glukoneogenezy, przyczyniając się do wzmożonej wątrobowej produkcji glukozy. Sugeruje się, że przyczyną zmniejszenia wrażliwości miocytów na działanie insuliny w warunkach nasilonego metabolizmu glukozy i nadprodukcji adenosynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*) jest przede wszystkim hamowanie aktywacji kinazy białkowej aktywowanej przez monofosforan adenosyny (AMPK, *adenosine monophosphate activated protein kinase*). Kinaza białkowa aktywowana przez monofosforan adenosyny jest enzymem reagującym na zmiany w stanie energetycznym komórki i przez to odgrywa kluczową rolę w zjawisku insulinooporności. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że im większa masa adipocytów, tym większa insulinooporność. Adipocyty i towarzyszące im makrofagi są źródłem wielu czynników aktywnych biologicznie. Wśród adipokyn odgrywających istotną rolę w patogenezie insulinooporności wymienia się: rezystynę, interleukinę 6, czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor alfa*), leptynę, grelinę, adiponektynę i wisfatynę.

CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Insulinooporność wraz z innymi składowymi zespołu metabolicznego, takimi jak nadciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna, aterogenna dyslipidemia i nieprawidłowa tolerancja glukozy odrywają istotną rolę w inicjacji rozwoju miażdżycy [11]. Konstelacja czynników o podłożu metabolicznym sprzyja rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego i cu-

krzycy typu 2 [33]. Wiele badań prowadzonych w populacji ogólnej wykazało, że insulinooporność jest skorelowana z miażdżycą, chorobą wieńcową i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS) było pierwszym badaniem epidemiologicznym oceniającym zależność pomiędzy insulinoopornością a miażdżycą ocenianą na podstawie ultrasonograficznego pomiaru grubości kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej (IMT, *intima-media thickness*). Wyniki badania przeprowadzonego wśród 1625 osób z 3 populacji etnicznych (czarni, biali, biali — typ hiszpański) wykazały, że wyższy wskaźnik insulinooporności jest ujemnie skorelowany z miażdżycą. Efekt ten jest częściowo zależny od klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy insulinoopornością a IMT u osób rasy czarnej [12]. Długoterminowe badanie obserwacyjne *Helsinki Policemen Study* (okres obserwacji 22 lata) przeprowadzone wśród 970 zdrowych mężczyzn w wieku 34–64 lat wykazało korelację między insulinoopornością a wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca [13]. Despres i wsp. również wykazali, że hiperinsulinemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [14]. W kolejnym badaniu obserwacyjnym *Paris Prospective Study* (średni okres obserwacji 11 lat), na 7164 mężczyzn w wieku 43–54 lat, stwierdzono, że podwyższone stężenie insuliny na czczo dodatkowo koreluje z ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od innych czynników ryzyka [15, 16].

INSULINOOPORNOŚĆ A PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

Zjawisko obniżonej wrażliwości na insulinę wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek opisane zostało już w 2. połowie lat 70. XX wieku. W badaniach opublikowanych w 1981 roku przez DeFronzo i wsp. wykazano, że u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (aktualnie 5. stadium przewlekłej choroby nerek — szacowany stopień przesączania kłębuszkowego [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 15 ml/min./1,73 m² p.c.) głównym miejscem powstawania oporności na insulinę są tkanki obwodowe. Równocześnie nie stwierdzono upośledzenia wychwytu glukozy przez wątrobę i zahamowania wątrobowej syntezy glukozy [17]. Obecnie wiadomo, że insulinooporność rozwija się wraz ze zmniejszającą

się wielkością GFR już we wczesnych etapach przewlekłej choroby nerek, czyli przy eGFR mniejszym niż 60 ml/min/1,73 m²p.c. Przyczyny rozwoju insulinooporności u chorych na przewlekłą chorobę nerek są złożone. Insulinooporność może być powodowana przez ulegające retencji toksyny mocznicowe (nasilenie karbamyłacji białek), przewlekłą kwasicę metaboliczną, zaburzenia wewnątrzkomórkowej homeostazy jonowej, jakościowe i ilościowe zaburzenia receptorów insulinowych na adipocytach, komórkach mięśni szkieletowych i hepatocytach, cytokiny wytwarzane przez adipocyty (adipocytokiny), przewlekły stan zapalny oraz niską aktywność fizyczną [18].

W prospektywnym badaniu opublikowanym w 2002 roku przez Shinohara i wsp. po raz pierwszy wykazano, że insulinooporność jest niezależnym predyktorem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na schyłkową niewydolność nerek bez współistniejącej cukrzycy. Statystycznie znamienne (p = 0,001) wpływ insulinooporności mierzonej wskaźnikiem HOMA-IR na ryzyko sercowo-naczyniowe był niezależny od wieku, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), współistniejącego nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C reactive protein*). Nie stwierdzono znamiennej zależności pomiędzy insulinoopornością a śmiertelnością niezwiązaną z incydentami sercowo-naczyniowymi [19].

Od początku lat 80. XX wieku sugerowano, że rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego może mieć korzystny wpływ na redukcję insulinooporności u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek. Potwierdzenie tych przypuszczeń przyniosło badanie opublikowane w 2000 roku przez Kobayashi i wsp. przeprowadzone na grupie 19 chorych na przewlekłą chorobą nerek i GFR mniejszym niż 10 ml/min. rozpoczynających leczenie nerkozastępcze. Dziesięciu chorych poddawano hemodializom (HD), a 9 chorych dializie otrzewnowej (DO). Insulinooporność oceniano za pomocą metabolicznej klamry euglikemicznej. W badaniu wykazano poprawę wskaźników insulinowrażliwości niezależnie od metody leczenia nerkozastępczego [20].

INSULINOOPORNOŚĆ A DIALIZOTERAPIA OTRZEWNOWA

Dializa otrzewnowa jest formą dializy wewnątrzustrojowej, w której własna błona otrzewnowa chorego spełnia rolę „wewnętrznego dializatora”. Metoda ta polega na przeni-

kaniu drobno- i średnicząsteczkowych toksyn mocznicowych przez otrzewną, która stanowi odpowiednik błony dializacyjnej sztucznej nerki. Do jamy otrzewnowej jest wprowadzany w odpowiedniej objętości roztwór elektrolitowy płynu dializacyjnego zawierający glukozę, wymieniany na nowy w przedziałach czasowych zależnych od stosowanej techniki DO [21]. Najbardziej powszechnymi formami DO są: ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (CADO), wykonywana samodzielnie przez pacjenta oraz automatyczna dializa otrzewnowa (ADO), którą wykonuje się za pomocą cyklera. Obecnie DO leczy się około 8% osób dializowanych w Polsce, co w liczbach bezwzględnych daje 1100 chorych [22].

Jednym z podstawowych zadań dializy otrzewnowej jest kontrola wolemii. Usuwanie nadmiaru wody z organizmu pacjenta zachodzi głównie dzięki ultrafiltracji osmotycznej. Substancją wytwarzającą gradient osmotyczny jest glukoza obecna w płynie dializacyjnym, co powoduje przechodzenie wody z łożyska naczyniowego do kompartmentu płynu. W zależności od wymaganej ultrafiltracji stosuje się płyny zawierające 1,36%, 2,27% lub 3,86% glukozy, co pozwala na kontrolę bilansu wodnego i utrzymanie tak zwanej „suchej masy”. Jeśli stężenie glukozy odnosi się do jej jednowodnej postaci, to wówczas stężeniom glukozy 1,36%, 2,27%, 3,86% odpowiadają wartości 1,5%, 2,5% i 4,5%. W celu uzyskania odpowiedniej kontroli wolemii u osób z postępującą utratą resztkowej diurezy stosuje się płyny dializacyjne o wyższym stężeniu glukozy lub płyny alternatywne zawierające ikodekstrynę. Ikodekstryna jest substancją osmotycznie czynną będącą polimerem glukozy otrzymywanym ze skrobii [21, 23].

W zależności od czasu ekspozycji otrzewnej na standardowy płyn dializacyjny absorpcji ulega co najmniej 80% glukozy zawartej w płynie dializacyjnym. W ciągu doby wchłania się 100–300 g glukozy o zawartości energii odpowiadającej 14–34% zapotrzebowania dobowego. Stałe wchłanianie glukozy z płynu dializacyjnego powoduje wiele zaburzeń metabolicznych, szczególnie u chorych, których charakteryzuje szybki transport przez błonę otrzewnową. Do potencjalnych metabolicznych następstw tego zjawiska należą: indukcja i/lub nasilenie już istniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz otyłość [24, 25]. Wyniki innych badań wskazują, że przy dobowym ładunku glukozy w płynach dializacyjnych, poniżej 200 g, nie stwierdza się istotnych zmian wartości glikemii na czczo [26]. Ostatnio

►► Insulinooporność jest niezależnym predyktorem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na schyłkową niewydolność nerek bez współistniejącej cukrzycy ◀◀

►► Substancją wytwarzającą gradient osmotyczny jest glukoza obecna w płynie dializacyjnym, co powoduje przechodzenie wody z łożyska naczyniowego do kompartmentu płynu ◀◀

▶▶ Długotrwałe stosowanie płynów dializacyjnych z ikodekstryną w wymianie nocnej redukuje hiperinsulinemię i zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę u pacjentów leczonych CADO ◀◀

sugeruje się, że ładunek glukozy dostarczany z DO stymuluje przewlekłe wydzielanie insuliny, prowadząc do hiperinsulinemii i nasilenia insulinooporności w perspektywie wielomiesięcznego, a zwłaszcza wieloletniego leczenia. W badaniu przeprowadzonym przez Tuzcu i wsp. opublikowanym w 2005 roku porównywano insulinooporność u 96 chorych poddawanych leczeniu nerkozastępczemu hemodializami bądź DO. Do badania włączono 45 chorych leczonych CADO i 51 chorych leczonych HD. Grupę kontrolną stanowiło 50 zdrowych ochotników. W badaniu tym wykazano, że u chorych dializowanych otrzewnowo wskaźnik insulinooporności był statystycznie istotnie niższy ($p < 0,002$) niż u chorych leczonych hemodializami i osób z grupy kontrolnej [27]. Wyniki te sugerują, że stosowanie w DO płynów glukozowych sprzyja rozwojowi insulinooporności. W badaniu przeprowadzonym przez Amici i wsp., opublikowanym w 2001 roku, poddano weryfikacji hipotezę, że zmniejszenie dobowego obciążenia glukozą poprzez zastąpienie w schemacie DO jednej nocnej wymiany glukozowej płynem alternatywnym zwalnia postęp insulinooporności u pacjentów bez cukrzycy. Jako płyn

alternatywny zastosowano roztwór ikodekstryny. Do badania włączono 27 osób dializowanych otrzewnowo bez cukrzycy. Piętnastu chorych jako wymianę nocną otrzymywało płyn alternatywny, pozostałych 12 chorych leczono standardowymi płynami glukozowymi. W grupie osób otrzymujących płyn z ikodekstryną stwierdzono statystycznie znamienne niższe stężenia insuliny w surowicy krwi i istotnie statystycznie wyższy wskaźnik insulinooporności (HOMA) [28]. Wyniki te wykazują, że długotrwałe stosowanie płynów dializacyjnych z ikodekstryną w wymianie nocnej redukuje hiperinsulinemię i zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę u pacjentów leczonych CADO.

PODSUMOWANIE

Insulinooporność u chorych dializowanych otrzewnowo staje się ważnym obiektem badań naukowych z uwagi na jej potencjalnie niekorzystne konsekwencje kliniczne. Rozstrzygnięcie wpływu DO na postęp insulinooporności pozwoli uwzględnić ten czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego w optymalizacji dializoterapii otrzewnowej.

STRESZCZENIE

U chorych z zachowaną czynnością nerek szeroko opisywane są zespoły kliniczne związane z insulinoopornością. Natomiast znaczenie kliniczne insulinooporności wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym lub leczonych nerkozastępczo wciąż nie jest wystarczająco wyjaśnione. Wykazano, że w tej grupie chorych insulinooporność jest niezależnym silnym predyktorem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. O ile rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego zmniejsza

insulinooporność niezależnie od metody dializoterapii, to przewlekłe leczenie nerkozastępcze może sprzyjać rozwojowi insulinooporności. U chorych leczonych dializą otrzewnową potencjalnym czynnikiem ryzyka rozwoju insulinooporności jest stałe obciążenie ustroju wysokim ładunkiem glukozy stosowanej jako czynnik osmotyczny w standardowych płynach dializacyjnych.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 4, 313–319

Słowa kluczowe: insulinooporność, dializa otrzewnowa, przewlekła choroba nerek

Piśmiennictwo

1. Ferrannini E., Haffner S.M., Mitchell B.D. i wsp. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416–422.
2. DeFronzo R., Tobin J., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979; 237: E214–E223.
3. McAuley K.A., Williams S.M., Mann J.I. i wsp. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24 (3): 460–464.
4. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and Abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27 (6): 1487–1495.
5. Wallace T.M., Matthews D.R. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet. Med.* 2002; 19 (7): 527–534.
6. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. i wsp. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
7. Bonora E., Targher G., Alberiche M. i wsp. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23 (1): 57–63.

8. Shoji T., Emoto M., Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001; 89 (3): 348–349.
9. Tankó L.B., Siddiq A., Lecoeur C. i wsp. ACDC/adiponectin and PPAR-gamma gene polymorphisms: implications for features of obesity. *Obes. Res.* 2005; 13 (12): 2113–2121.
10. Kahn S.E., Hull R.L., Utzschneider K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444 (7121): 840–846.
11. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2484–2497.
12. Howard G., O'Leary D.H., Zaccaro D. i wsp. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93: 1809–1817.
13. Pyörälä M., Miettinen H., Laakso M. i wsp. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998; 98 (5): 398–404.
14. Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. i wsp. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 952–957.
15. Eschwege E., Richard J.L., Thibault N. i wsp. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm. Metab. Res.* 1985; (supl.) 15: 41–46.
16. Fontbonne A.M., Eschwege E.M. Insulin and cardiovascular disease: Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991; 14: 461–469.
17. DeFronzo R.A., Alvestrand A., Smith D. i wsp. Insulin resistance in uremia; *J. Clin. Invest.* 1981; 67 (2): 563–568.
18. Kobayashi S., Maesato K., Moriya H. i wsp. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45 (2): 275–280.
19. Shinohara K., Shoji T., Emoto M. i wsp. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13 (7): 1894–1900.
20. Kobayashi S., Maejima S., Ikeda T. i wsp. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (1): 65–70.
21. Wańkiewicz Z. Miejsce dializy otrzewnowej w leczeniu nerkozastępczym. W: Rutkowski B. (red.). *Leczenie nerkozastępcze w praktyce lekarskiej* 2004: 237–242.
22. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce 2007. Drukonsul, Gdańsk 2009.
23. Olszowska A., Żelichowski G., Waniewski J. i wsp. The kinetics of water transperitoneal transport during long-term peritoneal dialysis performed using icodextrin dialysisfluid. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119 (5): 305–310.
24. Siamopoulos K.C., Elisaf M., Pappas M. Severe asymptomatic hyperglycemia in a nondiabetic CAPD patient. *Perit. Dial. Int.* 1992; 12 (1): 72–73.
25. Cheng S.C., Chu T.S., Huang K.Y. i wsp. Association of hypertriglyceridemia and insulin resistance in uremic patients undergoing CAPD. *Perit. Dial. Int.* 2001; 21 (3): 282–289.
26. Lindholm B., Karlander S.G. Glucose tolerance in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acta Med. Scand.* 1986; 220 (5): 477–483.
27. Tuzcu A., Bahceci M., Yilmaz M.E. i wsp. The determination of insulin sensitivity in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in nondiabetic patients with end-stage renal disease. *Saudi. Med. J.* 2005; 26 (5): 786–791.
28. Amici G., Orrasch M., Da Rin G. i wsp. Hyperinsulinism reduction associated with icodextrin treatment in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv. Perit. Dial.* 2001; 17: 80–83.