

Η ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΗ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ
ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ
ΚΑΘΑΡΣΗ, ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΗ ΜΕΤΑΦΟΡΙΚΗ
ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ GLOBAL FLUID STUDY

B. Ζαββός², E.H. Elphick¹, N. Topley², J.A. Chess³, Y.L. Kim⁴, J.Y. Do⁵, H.B.
Lee⁶, S.N. Davison⁷, M. Dorval⁸, S.J. Davies¹, M. Lambie¹, D. Fraser²

¹Keele University, UK; ²Cardiff University, UK ; ³Morrison Hospital, Swansea, UK; ⁴Kyungpook National University Hospital, Daegu, South Korea; ⁵Yeungnam University Hospital, Daegu, South Korea; ⁶Soon Chun Hyang University, Seoul, South Korea; ⁷University of Alberta, Edmonton, Canada ; ⁸Dumont University Hospital Centre, Moncton, Canada

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι κυτταροκίνη με πλειοτροπικές δράσεις και κεντρικό ρόλο στη φλεγμονή

Jones SA et al., FASEB J 2001 Jan;15(1):43-58

Hurst SM et al., Immunity 2001 Jun;14(6):705-14

- Η εφαρμογή της περιτοναϊκής κάθαρσης (ΠΚ) χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη ενδοπεριτοναϊκής φλεγμονής

Lambie M et al., JASN 2013 Dec;24(12):2071-80

- Η μακροχρόνια εφαρμογή ΠΚ σχετίζεται με αύξηση της μεταφορικής ικανότητας του περιτοναίου (PSTR)

Davies SJ et al., NDT 1996 Mar;11(3):498-506

- Η αυξημένη PSTR σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα/νοσηρότητα

Brimble KS et al., JASN 2006 Sep;17(9):2591-8

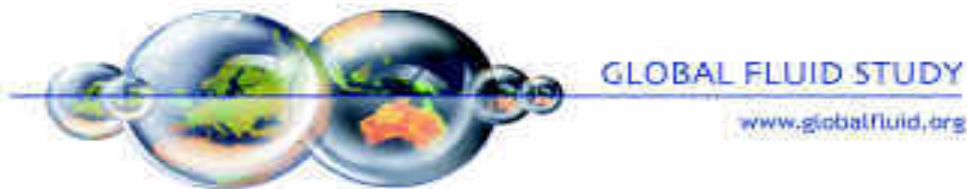
Mehrotra R et al., CJASN 2015 Nov 6;10(11):1990-2001

Η GLOBAL FLUID STUDY

- Διεθνής, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης
- 10 Κέντρα (Ην. Βασίλειο, Καναδάς, Ν. Κορέα) / 959 ασθενείς
- Διάρκεια μελέτης 2002-2010

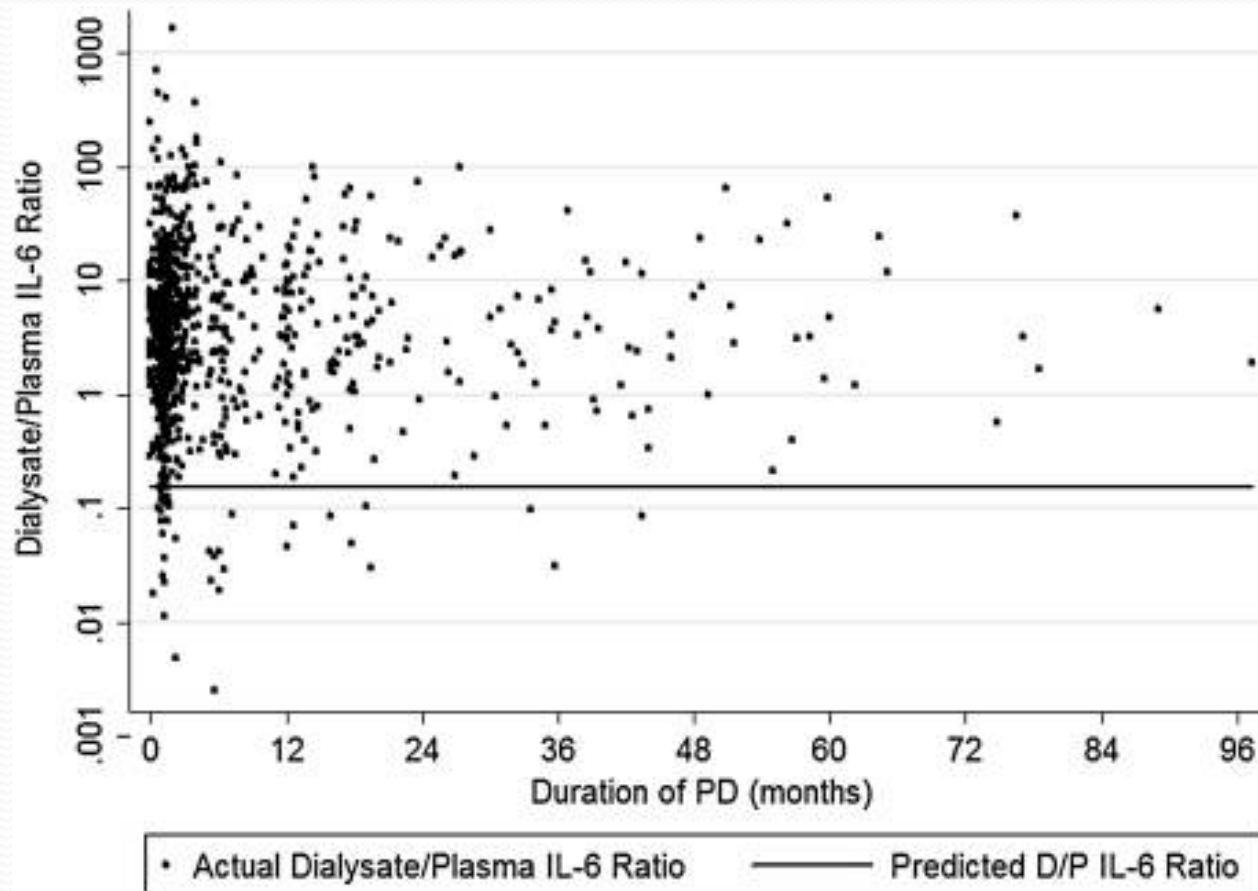
- Στόχοι:
 1. Συσχέτιση λειτουργίας περιτοναϊκής μεμβράνης με τοπικούς και συστηματικούς βιοδείκτες
 2. Συσχέτιση βιοδεικτών με προκαθορισμένες κλινικές παραμέτρους

- Συλλογή δειγμάτων κατά τη διάρκεια PET 4 ωρών



ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗ (CROSS-SECTIONAL) ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ GLOBAL FLUID STUDY

1. Υπάρχει τοπική (ενδοπεριτοναϊκή) παραγωγή IL-6

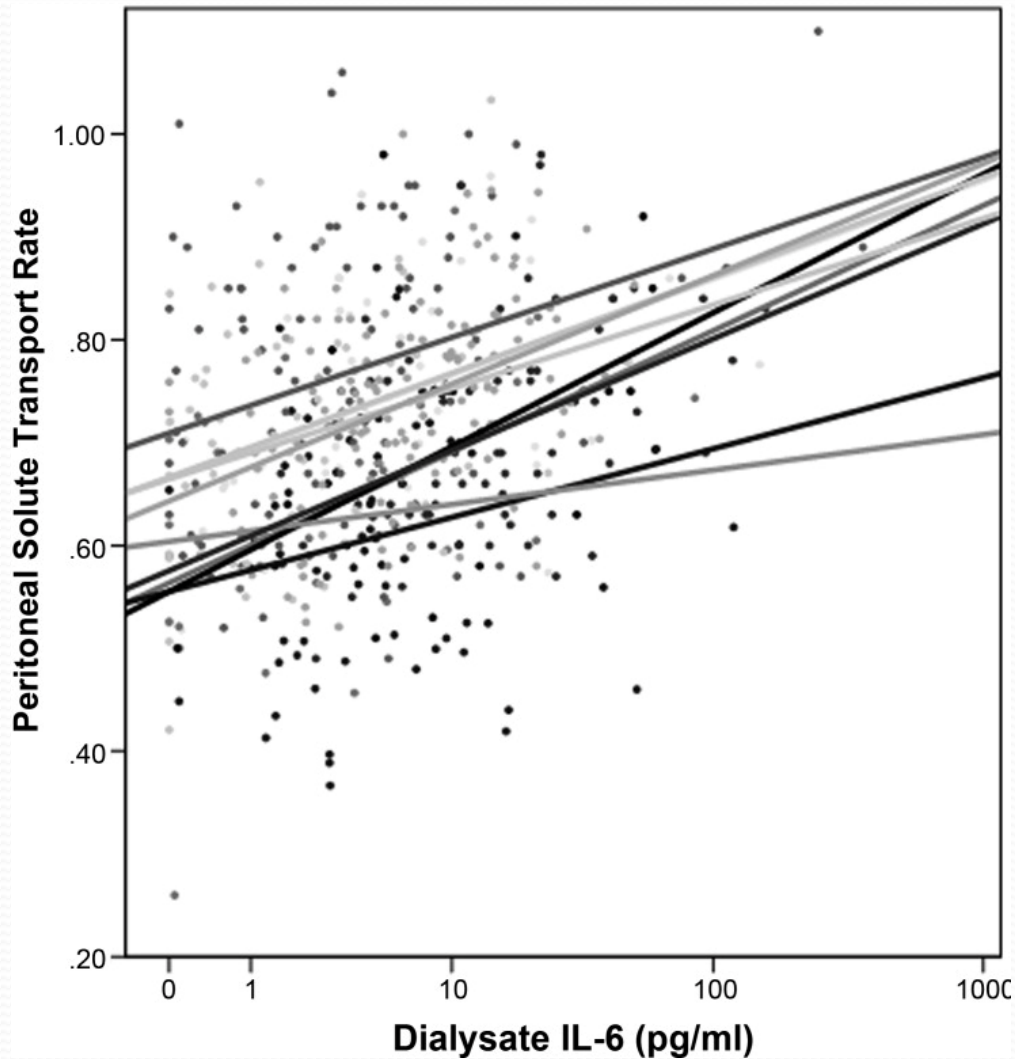


ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗ (CROSS-SECTIONAL) ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ GLOBAL FLUID STUDY

Variable	Dialysate				Plasma		
	IL-1 β	IFN- γ	IL-6	TNF- α	IL-1 β	IFN- γ	TNF- α
Incident							
Dialysate (n=563)							
IFN- γ	0.65 ^a						
IL-6	0.29 ^a	0.29 ^a					
TNF- α	0.82 ^a	0.74 ^a	0.42 ^a				
Plasma (n=557)							
IL-1 β	-0.004	0.005	-0.01	-0.07			
IFN- γ	0.0002	-0.01	0.11	-0.007	0.1		
TNF- α	-0.05	-0.01	0.15 ^b	-0.03	0.08	0.5 ^a	
IL-6	0.05	0.09	0.28 ^a	0.04	0.13 ^b	0.25 ^a	0.35 ^a
Prevalent							
Dialysate (n=378)							
IFN- γ	0.61 ^a						
IL-6	0.21 ^a	0.32 ^a					
TNF- α	0.76 ^a	0.75 ^a	0.4 ^a				
Plasma (n=379)							
IL-1 β	0.12	0.1	-0.02	0.09			
IFN- γ	0.04	0.05	-0.001	0.05	0.12		
TNF- α	-0.07	-0.06	0.11	0.01	0.14	0.43 ^a	
IL-6	-0.02	0.11	0.27 ^a	0.07	0.15	0.24 ^a	0.29 ^a

2. Η IL-6 στο περιτοναϊκό διάλυμα παρουσιάζει μέτριες/ισχυρές συσχετίσεις με άλλες κυτοκίνες, αντανακλώντας την τοπική ενεργοποίηση φλεγμονωδών δικτύων

ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗ (CROSS-SECTIONAL) ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ GLOBAL FLUID STUDY



3. Η IL-6 στο περιτοναϊκό διάλυμα παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την PSTR

ΣΚΟΠΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

1. Να ελέγξει την υπόθεση ότι η IL-6 στο περιτοναϊκό διάλυμα μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου στην ΠΚ
2. Να εξετάσει τη σχέση μεταξύ της IL-6 του περιτοναϊκού διαλύματος και της PSTR

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

- Μακροπρόθεσμη (longitudinal) ανάλυση Global Fluid Study
- Κριτήρια επιλογής ασθενών
 1. Incident (1^ο δείγμα εντός 90 ημερών από έναρξη ΠΚ)
 2. ≥ 3 χρονικά σημεία δειγματοληψίας
- Προσδιορισμός IL-6 με ηλεκτροχημειοφωταύγεια
- Εκτίμηση PSTR: D/P_{Cr} από PET 4 ωρών με διάλυμα 2,27%

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

– Στατιστική ανάλυση: Μικτά γραμμικά μοντέλα

– Μεταβλητές

Κέντρο παρακολούθησης

Φύλο

Ηλικία κατά την ένταξη

Συννοσηρότητα

Υπολειπόμενη διούρηση

Χρήση APD

Μέση ημερήσια συγκέντρωση γλυκόζης

Χρήση icodextrin

Αριθμός επεισοδίων περιτονίτιδας

Αριθμός λευκοκυττάρων κατά τη διάγνωση κάθε επεισοδίου περιτονίτιδας

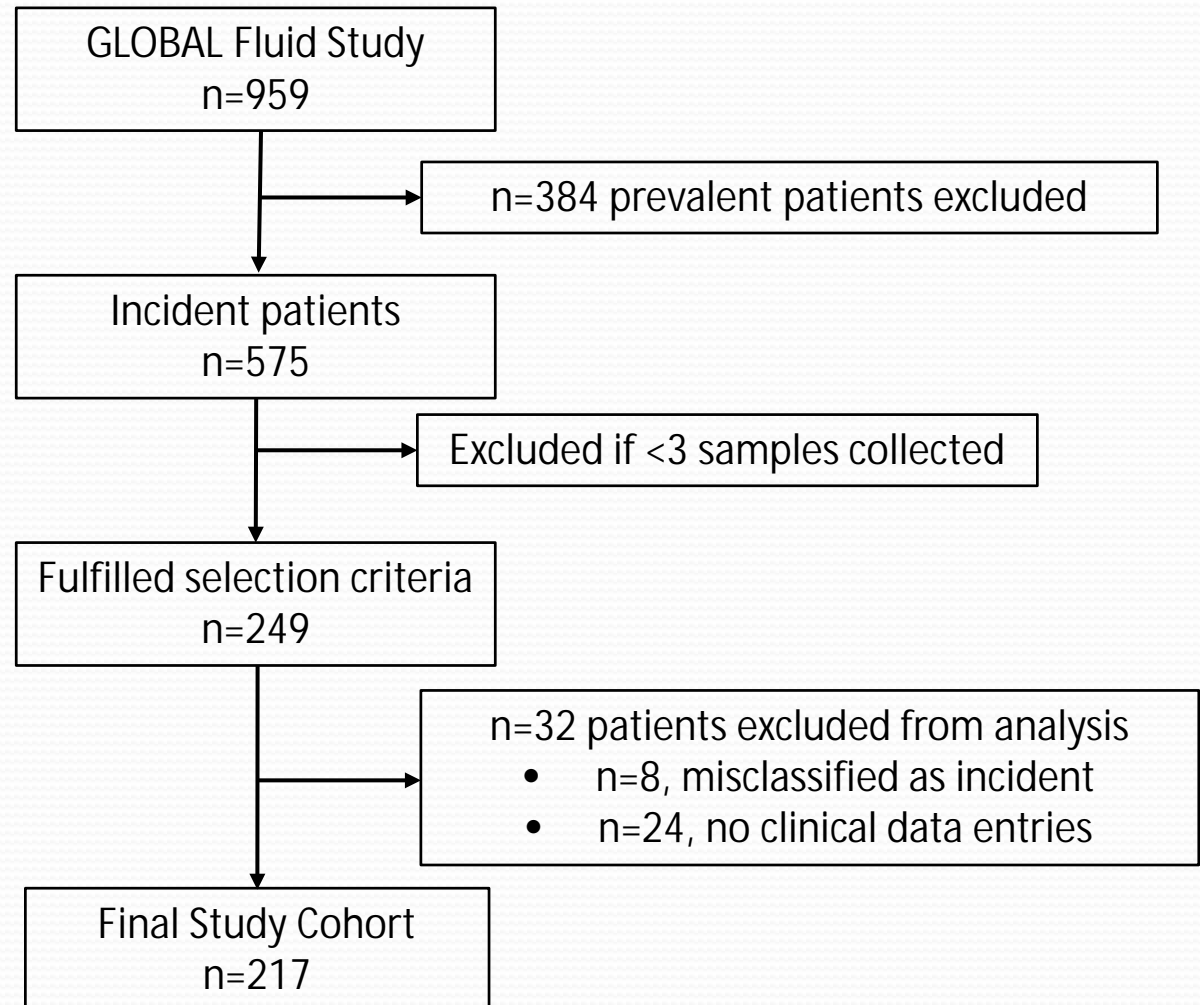
Χρήση βιοσυμβατών διαλυμάτων

D/P_{Cr}

Αλβουμίνη ορού

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Διάγραμμα επιλογής ασθενών

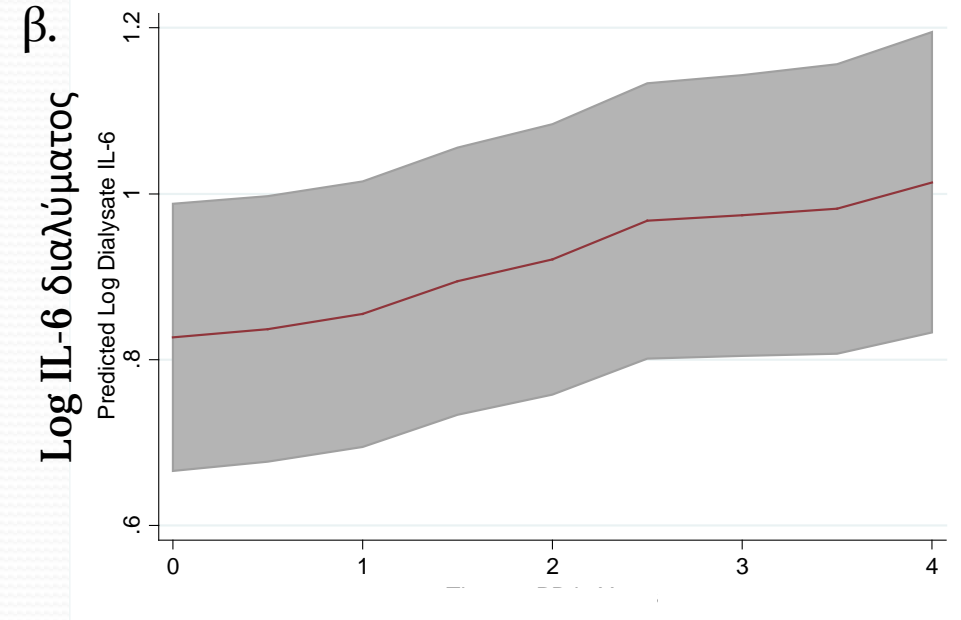
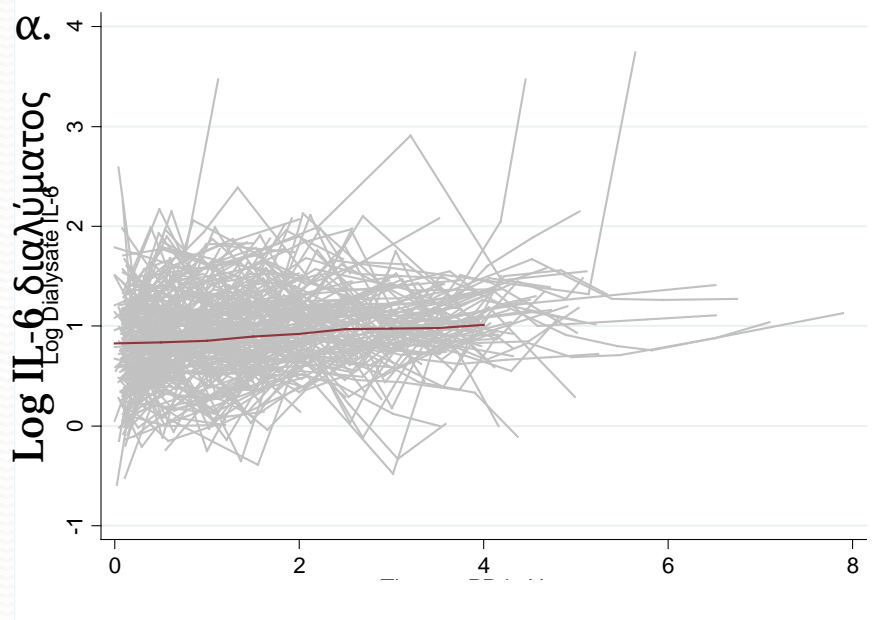


ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

		Median (IQR) / Count
Ασθενείς (n)		217
Χρονικά σημεία δειγματοληψίας		1276
Χρόνος στην ΠΚ (έτη) (ανά δείγμα)		1.40 (0.50 to 2.50)
Ηλικία (έτη)		56 (44-65)
IL-6 πλάσματος (pg/ml)		1.90 (1.30-2.90)
IL-6 διαλύματος (pg/ml)		8.40 (4.20-16.30)
Υπολειπόμενη διούρηση (L/ημέρα)		1.06 (0.65-1.68)
Φύλο (άρρεν/θήλυ)		125 / 92
Κέντρο παρακολούθησης	Canada	31
	Korea	97
	Cambridge	6
	Stoke on Trent	58
	Swansea	25
D/P Cr		0.73 (0.62-0.81)
Χρήση Icodextrin (Ναι/Όχι)		36 / 181
Stoke Comorbidity Index	0	76
	1	123
	2	13
Log WCC την 1^η ημέρα περιτονίτιδας		3.61 (2.85 – 6.37)
Επεισόδια περιτονίτιδας	0	121
	1	61
	2	14
	3	9
	4	6
	5+	8

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Προσαρμοσμένες τιμές log IL-6 διαλύματος με την πάροδο του χρόνου (α): σε σχέση με όλες τις τιμές των ασθενών και (β): με 95% διάστημα εμπιστοσύνης



Η IL-6 του περιτοναϊκού διαλύματος αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου στην ΠΚ, από μέση τιμή 6,0 pg/ml στα δείγματα που ελήφθησαν εντός των πρώτων 6 μηνών στην ΠΚ σε 12,0 pg/ml στα δείγματα που ελήφθησαν μετά τα 3,5 έτη

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

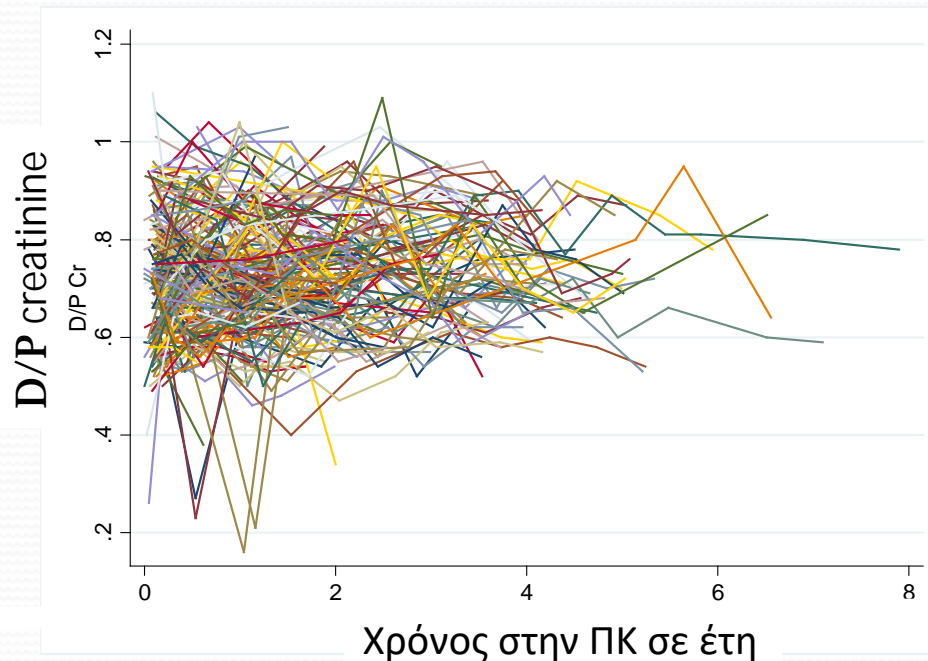
Μεταβλητές που προβλέπουν την IL-6 διαλύματος

Μεταβλητές	Coefficient	95% CI		P value
Κέντρο	$\chi^2=22.5$ d.f.	-	-	0.0005
Χρόνος στην ΠΚ (έτη)	0.0473	0.0226	0.0720	<0.0001
Χρήση Icodextrin	0.1799	0.1162	0.2436	<0.0001
Άρρεν φύλο	0.0720	-0.0009	0.1448	0.0530
D/P Cr	1.1471	0.9041	1.3901	<0.0001
Μέση συγκέντρωση γλυκόζης	0.0004	-0.0009	0.0017	0.5320
Ηλικία (έτη)	0.0022	-0.0004	0.0048	0.0990
Επεισόδια περιτονίτιδας	0.0273	-0.0069	0.0616	0.1180

Ο λόγος D/P_{Cr}, η χρήση ικοδεξτρίνης και ο χρόνος στην ΠΚ προβλέπουν την μεταβολή της IL-6 διαλύματος

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μεταβολή του D/P_{Cr} με την πάροδο του χρόνου



Η PSTR επίσης αυξήθηκε κατά την ίδια χρονική περίοδο, από μέση τιμή D/P_{Cr} 0,715 στα δείγματα που ελήφθησαν εντός των πρώτων 6 μηνών στην ΠΚ σε 0,741 στα δείγματα που ελήφθησαν μετά τα 3,5 έτη

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

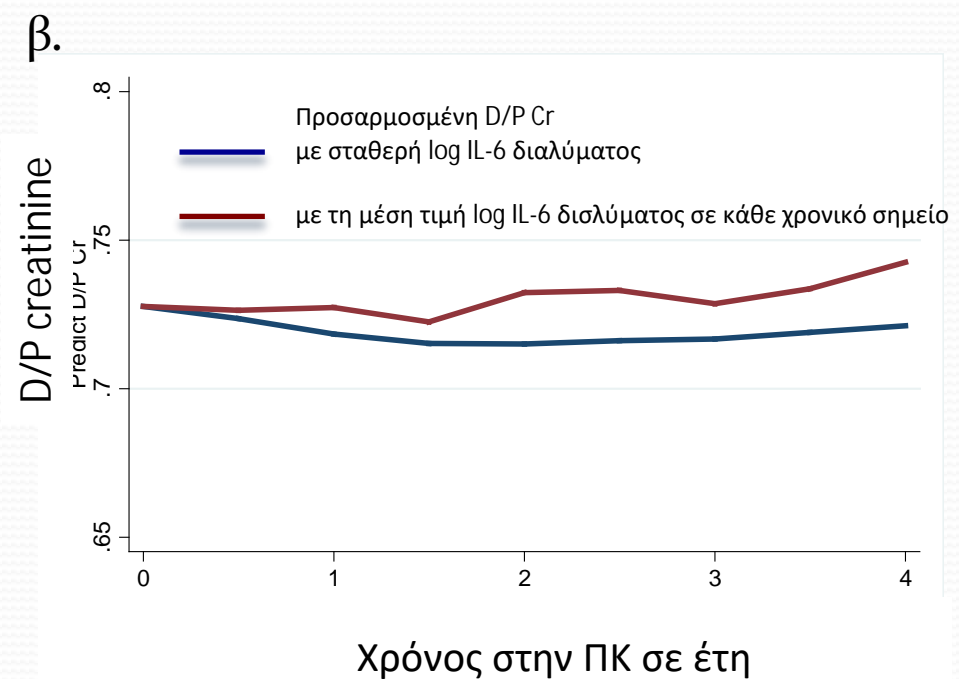
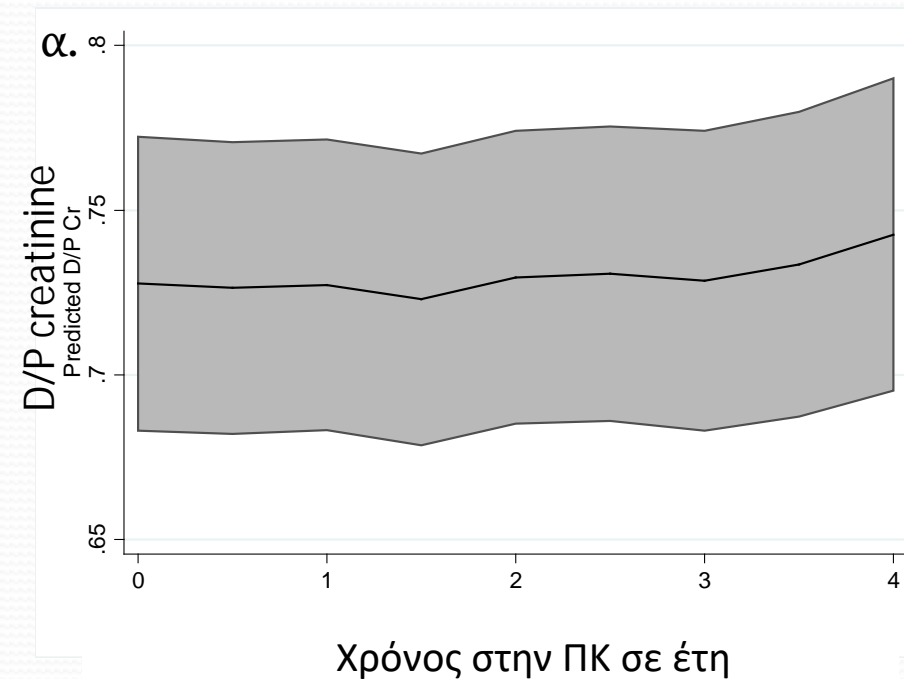
Μεταβλητές που προβλέπουν την PSTR

Μεταβλητές	Coefficient	95% CI	P value	
Κέντρο	$\chi^2=44.5$ d.f.		<0.0005	
Χρόνος στην ΠΚ (έτη)	0.0091	0.000040	0.018	0.051
Χρήση Icodextrin	0.046	0.024	0.068	<0.0005
Χρήση Icodextrin * χρόνος στην ΠΚ	-0.011	-0.021	-0.002	0.020
IL-6 διαλύματος (pg/ml ανά log τάξη)	0.069	0.056	0.083	<0.0005
Υπολειπόμενη διούρηση (L)	0.040	0.025	0.055	<0.0005
Υπολειπόμενη διούρηση * χρόνος στην ΠΚ	-0.010	-0.017	-0.003	0.006

Η IL-6 διαλύματος, η υπολειπόμενη διούρηση και η χρήση ικοδεξτρίνης προβλέπουν τη μεταβολή της PSTR

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Προσαρμοσμένη μεταβολή της PSTR (D/P_{Cr}) με την πάροδο του χρόνου (α)
Επίδραση της IL-6 διαλύματος στην PSTR με την πάροδο του χρόνου (β)



Η μεταβολή της IL-6 διαλύματος ήταν καλύτερος προγνωστικός δείκτης της PSTR από την αρχική τιμή IL-6 (AIC -1377 vs AIC -1342). Ο χρόνος στην ΠΚ δεν ήταν στατιστικά σημαντικός όταν η dIL-6 περιλαμβάνονταν στο μοντέλο. Η επίδραση της υπολειπόμενης διούρησης και της χρήσης ικοδεξτρίνης, μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Τόσο η IL-6 στο περιτοναϊκό διάλυμα όσο και η PSTR, αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου στην ΠΚ
- Η αύξηση της PSTR με την πάροδο του χρόνου εξηγείται κυρίως από τις μεταβολές της IL-6 διαλύματος και της υπολειπόμενης διούρησης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ



Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία
Hellenic Society of Nephrology



ΙΔΡΥΜΑ ΣΤΑΥΡΟΣ ΝΙΑΡΧΟΣ
STAVROS NIARCHOS
FOUNDATION