

Systémová a intraperitoneální inflamace u peritoneálně dialyzovaných pacientů

Sylvie Opatrná^{1,2}

¹I. interní klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

²Biomedicínské centrum LF v Plzni UK

Práce byla přednesena jako vyžádaná přednáška na 52. kongresu ERA-EDTA, 28.–31. května 2015, Londýn, Spojené království.

Souhrn

U nemocných s chronickým onemocněním ledvin všech stadií je stupeň mikrozánětu nezávislým rizikovým faktorem mortality. Při peritoneální dialýze dochází k intraperitoneální aktivaci inflamace, jejíž stupeň je u stabilních pacientů bez infekčních komplikací závislý zejména na složení peritoneálního dialyzačního roztoku v souvislosti s osmotickým agens (glukóza, ikodextrin) a pufrém (laktát, bikarbonát, příp. jejich kombinace), což zároveň definuje stupeň biokompatibility těchto roztoků. Stupeň intraperitoneální inflamace ovlivňuje permeabilitu peritonea, nejsou však doklady pro to, že by přímo zvyšoval systémovou inflamaci a nekoreluje s mortalitou. Naopak systémová inflamace ovlivněná u peritoneálně dialyzovaných pacientů zejména věkem a komorbiditou, tedy faktory nezávislými na vlastní peritoneální dialýze, dlouhodobé klinické výsledky predikuje.

Klíčová slova: biokompatibilita – ikodextrin – inflamace – peritoneální dialýza – peritoneální dialyzační roztoky

Systemic and intraperitoneal inflammation in peritoneal dialysis patients

Summary

Any degree of microinflammation is an independent risk factor for mortality for patients with chronic kidney disease in all stages. During peritoneal dialysis, intraperitoneal activation of inflammation occurs, the degree of which in stable patients without infectious complications depends in particular on the content of peritoneal dialysis solution with regard to osmotic agents (glucose, icodextrin) and buffer (lactate, bicarbonate or their combination) which at the same time defines the level of biocompatibility of these solutions. The degree of intraperitoneal inflammation affects peritoneal permeability, however there is no evidence of it directly increasing the systemic inflammation and it does not correlate with mortality. On the other hand, the systemic inflammation affected in peritoneal dialysis patients primarily by age and comorbidities, i.e. factors independent of peritoneal dialysis alone, does predict long-term clinical results.

Key words: biocompatibility – icodextrin – inflammation – peritoneal dialysis – peritoneal dialysis solutions

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD) i jeho konečná fáze s nutností náhrady funkce ledvin dialýzou nebo transplantací jsou spojeny s aktivací mikrozánětu. Stupeň inflamace, ať posuzováno dle CRP, interleukinu 6 (IL6), TNF α či jiných markerů, je při CKD všech stadií nezávislým rizikovým faktorem mortality celkové i z kardiovaskulárních příčin [1–6]. Mikroinflamace při CKD kromě toho, že akceleruje aterogenezi, souvisí s proteino-energetickou malnutricí a kachektizací, jednou z nejčastějších příčin úmrtí v této populaci [7,8].

Aktivace zánětlivé odpovědi u nemocných s CKD

K hlavním příčinám aktivace zánětlivé odpovědi u nemocných s poruchou funkce ledvin patří retence zánětlivých cytokinů a dalších prozánětlivých molekul. Poločas zánětlivých molekul v krvi se u nefrektomovaných zvířat prodlužuje, sérové koncentrace dalších zánětlivých molekul se při poruše funkce ledvin zvyšují, případně inverzně korelují s glomerulární filtrací [9–12]. Vztah inflamace a poruchy funkce ledvin je zřejmě obousměrný, tzn. zvýšená inflamace následně dále urychluje pokles funkce ledvin [13].

U pacientů závislých na dialyzačním léčení není vždy jednoduché udržet adekvátní stav hydratace. Při případném převodnění může dojít ke změně propustnosti gastrointestinálního traktu, což vede k translokaci bakterií, zvýšení koncentrace endotoxinu, stimulaci monocytů a zvýšenému uvolňování prozánětlivých cytokinů [14]. Koncentrace endotoxinu v plazmě se ukázala být prediktorem přežívání u nemocných s chronickým onemocněním ledvin [15].

Na aktivaci inflamace se také podílí zvýšený oxidační stres a snížení hladiny antioxidantů [16,17], ale i karbohylový stres, který mj. urychluje vznik pokročilých produktů glykace [18].

Ostatní faktory zvyšující inflamaci jsou u pacientů s renální nedostatečností stejné jako v obecné populaci – pokročilý věk, genetické vlivy, komorbidita, fokální infekce a další.

V subpopulaci dialyzovaných navíc přispívá k aktivaci inflamace i samotná dialyzační procedura. V případě hemodialýzy se jedná zejména o biokompatibilitu dialyzační membrány a přítomnost cévního přístupu, v němž může dojít k akutní i chronické infekci a tvorbě biofilmu, a dále suboptimální kvalita vody pro přípravu dialyzačního roztoku, byť ještě vyhovující oficiálním normám.

V případě peritoneální dialýzy jde analogicky o biokompatibilitu peritoneálních dialyzačních roztoků, trvalou přítomnost peritoneálního katétru v břišní dutině (s případným výfirem) a epizody bakteriální peritonitis nebo infekce vstupu katétru.

Intraperitoneální inflamace, ač nečiní nemocným žádné obtíže, je klinicky relevantní, neboť mění propustnost peritonea, což ovlivňuje clearance i ultrafiltraci, a v dlouhodobém horizontu urychluje fibrotizaci peritonea s narušením jeho anatomické a funkční integrity jako dialyzační membrány, což může vyústit ve ztrátu dialyzační funkce a nutnost ukončení peritoneální dialýzy a převedení na hemodialýzu [19].

Při bakteriální peritonitidě dochází ke zvýšení počtu leukocytů v dialyzátu vstupně s převahou neutrofilů, později v průběhu léčené infekce s převahou monocytů. V neinfikovaném dialyzátu je detekováno maximálně 100 leukocytů/ml roztoku, při bakteriální peritonitidě se počet leukocytů pohybuje obvykle mezi 3 000–15 000/ml roztoku. Současně se zvyšují cytokiny, IL1, IL6, TGF β , TNF α . Podle poměru dialyzátové a sérové koncentrace je doloženo, že cytokiny jsou produkovány lokálně v peritoneální dutině. Přestup ze systémové cirkulace není jejich hlavním zdrojem [20]. Zvýšení hladiny IL6 a TGF β je prokazatelné ještě 6 týdnů po klinické remisi peritonitidy [21]. Případná rekurence peritonitidy pak inflamaci dále stimuluje.

Intraperitoneální inflamaci může podporovat i implantovaný peritoneální katétr jako cizí těleso. V okolní tkáni dochází do 20 týdnů od implantace katétru ke zmnožení T-lymfocytů, makrofágů, fibroblastů, myofibroblastů a mezoteliálních buněk i bez provádění peritoneální dialýzy [22].

Poměrně překvapivým zjištěním byla skutečnost, že intraperitoneální sekrece cytokinů závisí i na velikosti

objemu peritoneálního dialyzačního roztoku napouštěného do peritoneální dutiny [23]. Nemocným léčeným peritoneální dialýzou byl v náhodném pořadí ve 3 následujících dnech napuštěn dialyzát v objemu 2,0, 2,5 a 3,0 l. Bylo provedeno měření hemodynamické, clearance (urea, kreatinin, β_2 -mikroglobulin, albumin, IgG, transferrin) a „appearance rate“ interleukinu 6 (IL6) a TNF α . Appearance rate se počítá jako objem vypuštěného dialyzátu vynásobeno koncentrací sledované substance vztaženo na minutu prodlevy. Zvýšení objemu napouštěného roztoku zvýšilo signifikantně peritoneální clearance ury i kreatininu, ovšem za cenu zvýšení appearance rate jak IL6 (o 17 % a 43 %; $p < 0,01$), tak TNF α (od 14 % a 50 %; $p < 0,01$) při napouštění objemu 2,5 a 3 l ve srovnání s 2 l. Patogenetický mechanismus zvýšení produkce cytokinů v závislosti na velikosti objemu dialyzačního roztoku napuštěného do peritoneální dutiny, potažmo na hydrostatickém tlaku v peritoneální dutině nebyl objasněn, je však zřejmé, že je to jev nežádoucí a je třeba brát jej při preskripci peritoneální dialýzy (PD) v úvahu.

Jednoznačně největší prostor dostal výzkum intraperitoneální inflamace v oblasti peritoneálních dialyzačních roztoků 2. generace, které byly vyvíjeny s cílem zvýšení biokompatibility. Jako její marker je obecně přijat IL6.

Studie zaměřené na biokompatibilitu PD roztoků

K prvním studiím zaměřeným na biokompatibilitu PD roztoků patří studie Cooker [24]. V randomizované kontrolované studii byly zkoumány dva PD roztoky: konvenční s nízkým pH obsahující jako pufr laktát v koncentraci 40 mmol/l a biokompatibilní s pufr v kombinaci bikarbonátu (25 mmol/l) a laktátu (15 mmol/l), s fyziologickým pH. Pufr v suprafyziologických koncentracích je esenciální součástí PD roztoku ke korekci metabolické acidózy [25]. Studie trvala 6 měsíců a jak po 3, tak po 6 měsících došlo v biokompatibilním roztoku k signifikantnímu poklesu IL6. V séru nebyl IL6 bohužel vyšetřován [24]. Tento nálezy byl považován za jeden z důkladů vyšší biokompatibility pH neutrálního roztoku pufovaného kombinačně bikarbonátem a laktátem. Byl potvrzen i v další randomizované kontrolované studii s překříženým designem. V rámci této studie byl vyšetřován i IL6 v krvi a tam nedošlo k žádným signifikantním změnám [26]. Pokud byl užít čistě bikarbonátový roztok, nedošlo ke změnám IL6 ani v dialyzátu, ani v séru, došlo však k poklesu TNF α a TGF β v dialyzátu [27]. Další studie tyto nálezy vesměs potvrzovaly.

Na našem pracovišti jsme realizovali několik studií srovnávajících intraperitoneální inflamaci navozenou biokompatibilním glukózovým roztokem (pufovaným kombinačně laktátem a bikarbonátem) a ikodextrinovým roztokem, který rovněž patří do 2. generace PD roztoků. Ikodextrin generuje ultrafiltraci na principu koloidní osmózy a peritoneem není prakticky vstřebávan. V klinické praxi se proto uplatní při dlouhých, např. nočních cyklech peritoneální dialýzy nebo u nemocných s vysokou permeabilitou peritonea [28]. Dává tak před-

poklad pro lepší kontrolu stavu hydratace a snižuje zátěž glukózou. Ikodextrinový roztok navíc vykazuje lepší parametry biokompatibility – např. je izosmolární s uremickým sérem, odpadá tedy faktor hyperosmolarity, dále je bezglukózový a má velmi nízkou koncentraci degradačních produktů glukózy [29]. Přesto se podle některých studií zdálo, že tento roztok více indukuje intraperitoneální inflamaci [30–32]. Tyto studie však byly prováděny u prevalentních pacientů s různou dobou léčení peritoneální dialýzou včetně těch, kteří prodělali jednu i více epizod peritonitid, což výsledky mohlo zkreslit. Navíc tyto studie měřily pouze IL6, jehož aktivity jsou pleiotropní a jehož aktivita na tkáňové úrovni je regulována jednak vazbou na jeho solubilní receptor (sIL6R), jednak interakcí s jeho signální subjednotkou – solubilním glykoproteinem 130 (sGp130). Cirkulující Gp130 funguje jako antagonist biologických funkcí IL6, vazba na sIL6R zvyšuje bioaktivitu IL6. Na našem pracovišti jsme proto navrhli a realizovali prospektivní studii srovnávající parametry IL6 v dialyzátu glukózovém a ikodextrinovém po dobu 1 roku, a to u incidentních pacientů bez epizody bakteriální peritonitis. V této studii jsme prokázali, že ve všech časových intervalech v průběhu 1 roku byly koncentrace nebo appearance rate IL6 i jeho obou solubilních receptorů signifikantně vyšší u ikodextrinového roztoku. Systémové parametry mikrozánětu však nebyly ovlivněny stejně jako propustnost peritonea, a proto je klinický význam tohoto nálezu zatím nejasný. Je možné, že sice došlo k celkové aktivaci systému interleukinu 6, ale paralelní vzestup obou solubilních receptorů bezprostřední klinický efekt eliminoval [33]. Prakticky souběžně s naší studií byla publikována i studie z Nizozemí, která dospěla ke stejným závěrům [34]. V ní byl srovnáván vliv konvenčního režimu peritoneální dialýzy (pouze standardní glukózové roztoky) a režimu PD se sníženým obsahem glukózy a degradačních produktů glukózy, který obsahoval glukózové roztoky s vyšším stupněm biokompatibility ve dne a na noc ikodextrinový roztok. Odběry pro stanovení IL6 se prováděly z nočního vypuštěného dialyzátu, ne tedy ze všech jednotlivých vaků v průběhu celého dne. Fakticky tak byl srovnáván ikodextrinový roztok s glukózovým, podobně jako v naší studii, a výsledky obou studií se shodují. IL6 v systémové cirkulaci vyšetřován ale nebyl, takže tyto studie nemohou odpovědět na otázku, zda toto signifikantní zvýšení koncentrace IL6 v dialyzátu vede ke zvýšení systémového zánětu, a potenciálně tedy i ke zhoršení dlouhodobých klinických výsledků. Problematika vztahu mezi intraperitoneální a systémovou inflamací byla řešena v dalších studiích.

Pozitivní korelace mezi intraperitoneální a systémovou inflamací se ukázala ve studii trvající 1 rok u 31 pacientů. Vyšetřený soubor je poměrně malý, navíc pacienti, kteří prodělali bakteriální peritonitis, byli ve studii ponecháváni [35]. Pokud byla studie realizována u incidentních pacientů bez bakteriální peritonitis, resp. po ev. epizodě peritonitidy, byli pacienti ze studie vy-

loučeni, vztah mezi intraperitoneálním a systémovým IL6 prokázán nebyl [36].

Největší studie řešící tuto problematiku byla Global Fluid Study, multicentrická, mnohonárodnostní prospektivní studie sledující 575 incidentních a 384 prevalentních pacientů po dobu až 8 let. Vztah mezi intraperitoneální a systémovou koncentrací IL6 zjištěn nebyl a autoři proto uzavírají, že se jedná o odlišné entity. Potvrzují to i další výsledky, a to, že s intraperitoneální inflamací souvisí jiné klinické faktory než se systémovou. Intraperitoneální inflamace je pozitivně asociována s peritoneálním transportem, věkem, užitím ikodextrinu a vysoce koncentrovaných glukózových roztoků a překvapivě i se systolickým krevním tlakem. Systémovou inflamaci nejvýznamněji ovlivňuje věk a komorbidita. Pouze systémová, nikoliv intraperitoneální inflamace predikuje riziko úmrtí [37].

Závěr

Závěrem je možné shrnout, že při peritoneální dialýze dochází k intraperitoneální aktivaci inflamace, jejíž stupeň je u stabilních pacientů bez infektu závislý zejména na typu použitého peritoneálního dialyzačního roztoku [38]. Stupeň intraperitoneální inflamace ovlivňuje permeabilitu peritonea, nejsou však doklady pro to, že by přímo zvyšoval systémovou inflamaci a nekoreluje s mortalitou. Naopak systémová inflamace ovlivňovaná u PD pacientů zejména věkem a komorbiditou, tedy faktory nezávislými na vlastním peritoneálním dialyzačním léčením, dlouhodobé klinické výsledky predikuje.

Studie byla financována z Národního programu udržitelnosti (NPU) č LO 1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy.

Literatura

1. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: A fire that burns within. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 185–199.
2. Meuwese CL, Snaedal S, Halbesma N et al. Trimetral variations of C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α are similarly associated with survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(4): 1313–1318. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq557>>.
3. Zhang W, Hej, Zhang F et al. Prognostic role of C-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2013; 26(2): 243–253. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5301/jn.5000169>>.
4. Yuan J, Guo Q, Qureshi AR et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor 1 (sVEGFR-1) are associated with inflammation and mortality in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(9): 2356–2363. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft256>>.
5. Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B et al. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(9): 1684–1688.
6. Cho Y, Johnson DW, Vesey DA et al. Baseline serum interleukin-6 predicts cardiovascular events in incident peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2015; 35(1): 35–42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2013.00272>>.
7. Zebrack JS, Anderson JL, Beddhu S et al. Do associations with C-reactive protein and extent of coronary artery disease account for the increased cardiovascular risk of renal insufficiency? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(1): 57–63.

8. Menon V, Gul A, Sarnak MG. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1413–1418.
9. Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol* 1993; 150(5): 2007–2017.
10. Poole S, Bird TA, Selkirk S et al. Fate of injected interleukin 1 in rats: sequestration and degradation in the kidney. *Cytokine* 1990; 2(6): 416–422.
11. Panichi V, Migliori M, De Pietro S et al. C reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail* 2001; 23(3–4): 551–562.
12. Opatrná S, Klaboch J, Opatrný K jr et al. Procalcitonin levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25(5): 470–472.
13. Guessous I, Ponte B, Marques-Vidal P et al. Clinical and biological determinants of kidney outcomes in a population-based cohort study. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39(1): 74–85. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000355779>>.
14. Shi K, Wang F, Jiang H et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci* 2014; 59(9): 2109–2117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-014-3202-7>>.
15. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(1): 133–141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04610510>>.
16. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA et al. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62(5): 1524–1538.
17. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S et al. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr* 2002; 12(1): 17–31.
18. Suliman ME, Heimbürger O, Barany P et al. Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(6): 1614–1622.
19. Paříková A. Ultrafiltrace a prevence alterace peritoneální membrány – determinanty úspěšnosti léčby peritoneální dialýzou. *Vnitř Lék* 2008; 54(12): 1127–1128.
20. Zemel D, Imholz ALT, de Waart DR et al. Appearance of tumor necrosis factor- α and soluble TNF-receptors I and II in peritoneal effluent of CAPD. *Kidney Int* 1994; 46(5): 1422–1430.
21. Lai KN, Lai KB, Chan TM et al. Changes of cytokine profile during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(4): 644–652.
22. Flessner MF, Credit K, Richardson K et al. Peritoneal inflammation after twenty-week exposure to dialysis solution: effect of solution versus catheter-foreign body reaction. *Perit Dial Int* 2010; 30(3): 284–293. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2009.00100>>.
23. Paniagua R, Ventura de Jesus M, Rodriguez E et al. Impact of fill volume on peritoneal clearances and cytokine appearance in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004; 24(2): 156–162.
24. Cooker L, Luneburg P, Holmes CJ et al. Interleukin-6 levels decrease in effluent from patients dialyzed with bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 2001; 21(Suppl 3): S102-S107.
25. Klaboch J, Opatrná S, Matoušovic K et al. Konečné stadium chronického onemocnění ledvin a metabolická acidóza. *Vnitř Lék* 2012; 58(7–8): 519–524.
26. Pajek J, Kveder R, Bren A et al. Short-term effects of a new bicarbonate/lactate-buffered and conventional peritoneal dialysis fluid on peritoneal and systemic inflammation in CAPD patients: a randomized controlled study. *Perit Dial Int* 2008; 28(1): 44–52.
27. Weiss L, Stegmayr B, Malmsten G et al. Biocompatibility and tolerability of a purely bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2009; 29(6): 647–655.
28. Wolfson M, Piraino B, Hamburger RJ et al. [Icodextrin Study Group]. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(5): 1055–1065.
29. Mistry CD, Mallick NP, Gokal R. Ultrafiltration with isosmotic solution during long peritoneal dialysis exchanges. *Lancet* 1987; 2(8552): 178–182.
30. Parikova A, Zweers MM, Struijk DG et al. Peritoneal effluent markers of inflammation in patients treated with icodextrin-based and glucose-based dialysis solutions. *Adv Perit Dial* 2003; 19: 186–190.
31. Martikainen T, Teppo AM, Gronhagen-Riska C et al. Glucose-free dialysis solutions: inductors of an inflammation or preservers of peritoneal membrane? *Perit Dial Int* 2005; 25(5): 453–460.
32. Moriishi M, Kawanishi H. Icodextrin and intraperitoneal inflammation. *Perit Dial Int* 2008; 28(Suppl 3): S96-S100.
33. Opatrná S, Lysák D, Trefil L et al. Intraperitoneal IL-6 signaling in incident patients treated with icodextrin and glucose bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 2012; 32(1): 37–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2010.00235>>.
34. Poole CY, Welten AG, Wee PM et al. A peritoneal dialysis regimen low in glucose and glucose degradation products results in increased cancer antigen 125 and peritoneal activation. *Perit Dial Int* 2012; 32(3): 305–315. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2010.00115>>.
35. Pecoits-Filho R, Carvalho MJ, Stenvinkel P et al. Systemic and intraperitoneal IL-6 system during the first year of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; 26(1): 53–63.
36. Opatrná S, Popperlová A, Lysák D et al. Effects of icodextrin and glucose bicarbonate/lactate buffered peritoneal dialysis fluids on effluent cell population and biocompatibility markers IL-6 and CA125 in incident peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2016; 20(2): 149–157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12391>>.
37. Lambie M, Chess J, Donovan KL et al. Independent Effects of Systemic and Peritoneal Inflammation on Peritoneal Dialysis Survival. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(12): 2071–2080. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013030314>>.
38. Opatrná S. Icodextrinový peritoneální dialyzační roztok v klinické praxi. *Vnitř Lék* 2008; 54(12): 1155–1160.

prof. MUDr. Sylvie Opatrná, PhD.

✉ opatrna@fnplzen.cz

I. interní klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 19. 8. 2016

Přijato po recenzi 10. 10. 2016