

Nízká sérová koncentrace bikarbonátů předpovídá zánik reziduální renální funkce u PD peritoneálně dialyzovaných pacientů

Chang TI, Kang EW, Kim HW, et al. Low serum bicarbonate predicts residual renal function loss in peritoneal dialysis patients. Medicine 2015;94:e1276.

Zánik reziduální renální funkce je nezávislým rizikovým prediktorem horších klinických výsledků u nemocných s chronickými nefropatiemi i poté, co bylo zahájeno dialyzační léčení. Je

spojen s převodněním, s anémií, se zánětem, s malnutricí a je silným prediktorem mortality těchto nemocných. Udržení reziduální renální funkce je tudíž nyní považováno za jeden z primárních cílů u pacientů léčených dialýzou.

Relativně nedávno se ukázalo, že metabolická acidóza (posuzováno podle nízké koncentrace bikarbonátu) je modifikovatelným rizikovým faktorem úzce spojeným se zvýšenou mortalitou u pacientů s chronickými nefropatiemi (Kovesdy et al., 2009; Vashistha et al., 2013; Chang et al., 2013). Korekce acidózy je renoprotektivním opatřením a zpomaluje pokles glomerulární filtrace u pacientů v predialýze (Phisitkul et al., 2010; Goraya et al., 2013). Tyto skutečnosti vedly k úvahám o tom, zda je metabolická acidóza spojena s rychlým poklesem nebo s kompletní ztrátou reziduální renální funkce také u peritoneálně dialyzovaných pacientů, a přispívá tudíž ke zhoršení jejich prognózy. Na tuto otázku však není možno odpovědět, protože neexistuje dostatek relevantních studií zabývajících se touto problematikou. Proto byla realizována předkládaná studie s cílem zjistit vztahy mezi nízkými koncentracemi bikarbonátu v séru a ztrátou reziduální renální funkce v prospektivní kohortě incidentních pacientů léčených peritoneální dialýzou.

Soubor nemocných a metodika

Do studie bylo zařazeno 549 pacientů, 144 z nich studii nedokončilo, do závěrečné analýzy tak bylo zařazeno 405 pacientů. K vylučovacím kritériím patřily mimo jiné anamnéza léčení hemodialýzou nebo transplantací ledviny, reparace reziduální renální funkce, zahajování peritoneální dialýzy (PD) pro akutní renální dysfunkci nebo srdeční selhání. Protože studie byla zaměřena na pokles reziduální renální funkce, byli vyloučeni pacienti, kteří byli při zahájení PD primárně anuričtí.

Data ohledně reziduální renální funkce byla sbírána tři měsíce po zahájení PD a následně sledována v šestiměsíčních intervalech. Byla posuzována jako reziduální glomerulární filtrace (GF) a vypočtena jako aritmetický průměr clearance urey a kreatininu z 24hodinového sběru moči. Reziiduální GF byla považována za nulovou, když diuréza poklesla na méně než 200 ml. Pokud byla taková hodnota doložena ve dvou po sobě jdoucích měřeních, byl pacient definován jako anurický od prvního časového intervalu, kdy toto bylo zjištěno.

Výsledky

Průměrný věk pacientů zařazených do studie byl 59,4 roku, 54 % z nich byli muži, 52 % pacientů trpělo diabetem. Medián koncentrace bikarbonátu byl 26 mmol/l. Mezi vstupními základními charakteristikami pacientů s koncentrací bikarbonátu < 24 mmol/l, v rozmezí 24–30 mmol/l a s koncentrací > 30 mmol/l nebyl žádný statisticky významný rozdíl kromě typu užívaného dialyzačního roztoku; zastoupení pacientů léčených laktátovým roztokem ať už o koncentraci 35 mmol/l, nebo 40 mmol/l nebo obecně roztokem s nízkým pH (< 5,5) bylo podstatně větší ve skupině s koncentrací bikarbonátu v séru < 24 mmol/l. Současně byli pacienti s vysokou koncentrací bikarbonátu v séru častěji léčení roztokem na bázi bikarbonát/laktát a roztoky s pH > 5,5.

Průměrná doba sledování byla 25,8 měsíce. V tomto období bylo pozorováno celkem 299 epizod peritonitidy u 171 pacientů – incidence peritonitidy byla tedy 0,34/jeden pacient-rok (jedna epizoda za 35 paciento-měsíců) a nelišila se mezi jednotlivými kategoriemi sérové koncentrace bikarbonátu. Hodnoty sérové koncentrace albuminu se také mezi skupinami pacientů rozdělených podle sérové koncentrace bikarbonátu nelišily.

Reziiduální renální funkce byla měřena alespoň čtyřikrát u 287 pacientů, pětkrát u 242, šestkrát u 209 a sedmkrát u 166 pacientů. Během prvních tří let dialýzy dospělo 95 (23,5 %) pacientů k anurii. Byl pozorován trend k vyššímu riziku vzniku anurie u PD pacientů s nízkou koncentrací bikarbonátu v séru. Nejnižší kvintil koncentrace bikarbonátu v séru byl spojen s nejvyšším rizikem anurie.

Celková rychlost poklesu reziduální renální funkce po zahájení PD byla signifikantně vyšší u nemocných s koncentrací bikarbonátu v séru < 24 mmol/l. Měsíční pokles reziduální renální funkce u pacientů s koncentrací bikarbonátu v séru < 24 mmol/l činil 0,15 ml/min/1,73 m² za měsíc ve srovnání s normální koncentrací bikarbonátu v séru (pokles o 0,11 ml/min/1,73 m² za měsíc, p < 0,001) a s koncentrací zvýšenou (pokles o 0,09 ml/min/1,73 m² za měsíc, p < 0,001). Tyto vztahy nebyly ovlivněny hodnotou reziduální renální funkce zjištěnou u pacientů při vstupu do studie.

Autoři uzavírají, že v této studii prokázali jasný vztah mezi nízkou koncentrací bikarbonátu v séru a rychlostí poklesu reziduální renální funkce u PD pacientů. Tato observační studie nemohla však zjistit, zda eventuelní úprava metabolické acidózy vede k delšímu udržení reziduální renální funkce – bude nutné provést intervenční randomizovanou kontrolovanou studii, která by pomohla tuto otázku zodpovědět.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Metabolická acidóza je nevyhnutelně spojena s poruchou funkce ledvin. U dospělého člověka je denně vyprodukováno asi 1 mmol/kg tělesné hmotnosti kyselin, jejichž hlavním zdrojem je metabolismus proteinů přijatých potravou (Halperin a Jungas, 1993). Neschopnost nemocných ledvin kompenzovat tuto nálož kyselin vede k rozvoji metabolické acidózy (Kalantar-Zadeh et al., 2004). Rozvoj metabolické acidózy u poruchy funkce ledvin je podmíněn kumulací kyseliny a nedostatečnou tvorbou bikarbonátů; problém ztrát alkálií je spíše okrajovou záležitostí omezenou prakticky pouze na pacienty s renální tubulární acidózou II. typu. Prevalence této poruchy stoupá s klesající GF (Eustace et al., 2004).

Metabolická acidóza má řadu závažných nežádoucích účinků na organismus. Významně zhoršuje renální kostní nemoc, neboť přímo stimuluje kostní resorpci a inhibuje tvorbu kosti, inhibuje tvorbu vitamínu D a alteruje odpověď cílových orgánů na stimulaci parathormonem. Dále vede metabolická acidóza ke zvýšení svalového katabolismu. Klinicky významné je, že tento nepříznivý vliv je patrný již při relativně mírném poklesu sérové koncentrace bikarbonátů (< 20 mmol/l). Současně nastává snížení produkce albuminu, zvyšuje se inzulínová rezistence, kumulace β₂-mikroglobulinu a dochází k dalším nežádoucím metabolickým účinkům (přehledně v: Klaboch et al., 2012). Jak již bylo zmíněno výše, koreluje metabolická acidóza s mortalitou jak pacientů v predialýze, tak pacientů dialyzovaných. Kromě toho byla pozorována souvislost mezi metabolickou acidózou a rychlostí poklesu GF u nemocných v predialýze (Raphael et al., 2011). V intervenčních studiích se pak ukázalo, že léčení metabolické acidózy perorálním podáním alkalizačních látek nebo zásadotvorné zeleniny a ovoce snížilo ukazatele poruchy funkce ledvin a zpomalilo progresi renální dysfunkce (Vashistha et al., 2013; Phisitkul et al., 2010; Goraya et al., 2013). Z předkládané studie vyplývá, že i u peritoneálně dialyzovaných pacientů dochází ke ztrátě zbytkové funkce ledvin rychleji, pokud je přítomna metabolická acidóza. Není jasné, jakými mechanismy je to způsobeno. Pravděpodobně jde o zvýšenou amoniogenezi v proximálním tubulu a o zvýšenou produkci mediátorů zánětu (endotelinu, aldosteronu a dalších) pod vlivem acidózy. Otázkou zůstává, zda intervence – lepší korekce metabolické acidó-

zy – napomůže udržení zbytkové funkce vlastních ledvin u pacientů léčených PD. Pozitivní výsledky u nemocných léčených bikarbonátovými roztoky v této studii uvedenou představu podporují. Lze doufat, že intervenční studie zaměřená na úpravu metabolické acidózy s cílem delšího udržení reziduální renální funkce proběhne co nejdříve a přinese odpověď na výše formulované otázky.

Literatura

Eustace JA, Astor B, Muntner PM, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1031–1040.

Goraya N, Simoni J, Jo CH, et al. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:371–381.

Halperin ML, Jungas RL. Metabolic production and renal disposal of hydrogen ions. *Kidney Int* 1993;24:709–711.

Chang TI, Oh HJ, Kang EW, et al. A low serum bicarbonate concentration as a risk factor for mortality in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2013;8:e82912.

Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004;17:455–465.

Klaboch J, Opatrná S, Matoušovic K, Schuck O. Konečné stadium chronického onemocnění ledvin a metabolická acidóza. *Vnitř Lék* 2012;58:519–524.

Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1232–1237.

Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in individuals with low GFR reduces kidney endothelin production, reduces kidney injury, and better preserves GFR. *Kidney Int* 2010;77:617–623.

Raphael KL, Wei G, Baird BC, et al. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2011;79:356–362.

Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:254–264.