

# Vliv oxidovaného albuminu na stav hydratace pacientů léčených PD

Hassan K, Kristal B, Hassan F, Abo Saleh S, Michelis R.

*The impact of oxidized serum albumin on the oncotic pressure and hydration status of peritoneal dialysis patients. Ther Clin Risk Manag 2016;12:463–469.*

Hypoalbuminémie, převodnění a oxidační stres mají vztah ke kardiovaskulární morbiditě a mortalitě pacientů léčených peritoneální dialýzou (PD). Převodnění je u pacientů léčených PD poměrně časté a je nezávislým a významným prediktorem mortality (Paniagua, 2010). Oxidační stres (OS) u dialyzovaných pacientů způsobuje modifikaci molekuly albuminu, jako například karboxylaci, vznik pokročilých produktů glykace (advanced glycation end products, AGE) a pokročilých produktů oxidace proteinů (advanced oxidation protein products, AOPP). Oxidace sérového albuminu porušuje jeho biologické funkce v důsledku například zvýšení negativního náboje a expozici hydrofobních oblastí, snížení antioxidační aktivity a snížení vazebné schopnosti pro léky (Lim, 2007, Mera, 2005, Anraku 2001). Takto modifikovaný albumin také uniká detekci běžně používanými metodami k jeho stanovení, např. bromkresolovou zelení. Index detekovatelného albuminu (ADI) může být využit k posouzení frakce oxidovaného albuminu (FOA). Cílem studie bylo určit vliv FOA na stav hydratace a jeho měření u pacientů léčených PD.

## Soubor nemocných a metodika

Do studie bylo zařazeno 24 pacientů s hypoalbuminémií (albumin < 35 g/l) léčených PD alespoň jeden rok, a to jak pomocí kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy (continual ambulatory peritoneal dialysis, CAPD; 14 pacientů, tak pomocí automatizované peritoneální dialýzy (automated peritoneal dialysis, APD; 10 pacientů). Stav hydratace byl měřen pomocí bioimpedance přístrojem Body Composition Monitor firmy Fresenius Medical Care. Tato metoda je považována za spolehlivou, přesnou a je neinvazivní. Byl stanovován stav hydratace a převodnění (fluid overload, FO) a dále edema index – poměr extracelulární (mimobuněčné) vody (extracellular water, ECW) k celkové tělesné vodě (total body water, TBW) vyjádřený jako ECW/TBW, který slouží jako nezávislý a srovnatelný indikátor stavu hydratace nezávisle na velikosti těla. Onkotický tlak séra byl měřen pomocí koloidního osmometru. Stran metodiky stanovení celkového albuminu a oxidovaného albuminu, který není

detekovatelný běžnými metodami, a výpočtu indexu detekovatelného albuminu (ADI) odkazují na popis ve studii.

## Výsledky

Studované podskupiny byly srovnatelné z hlediska věku, indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI), typu PD (CAPD vs. APD), délky léčení peritoneální dialýzou, reziduální renální funkce (RRF), ultrafiltrace (UF) a z hlediska transportních charakteristik peritonea a indexu Kt/V (poměr clearance močoviny za týden a distribučního objemu močoviny).

Z celkem 24 sledovaných pacientů jich pět mělo hodnotu FO nižší než 1,5 litru a nebyly u nich přítomny otoky, dvanáct pacientů bylo převodněných o více než 1,5 litru a neměli otoky a 7 sedm pacientů mělo hodnotu FO vyšší než 1,5 litru a současně u nich byly přítomny otoky. Při FO převyšujícím hodnotu 1,5 litru bylo toto u pacientů s otoky i bez otoků podobné, bez statisticky významného rozdílu ( $p = 0,395$ ). Poměr extracelulární vody a celkové tělesné vody (ECW/TBW) byl u nemocných s převodněním převyšujícím 1,5 litru statisticky vysoce významně vyšší u pacientů s otoky než u pacientů bez otoků ( $p = 0,004$ ). Onkotický tlak byl signifikantně vyšší u pacientů s hodnotou FO > 1,5 litru, ale bez otoků ve srovnání s pacienty se stejným stupněm převodnění, ale s otoky ( $p < 0,001$ ). Při srovnání podskupin pacientů převodněných o 1,5 litru se zjistilo, že detekční index albuminu je u pacientů bez otoků signifikantně nižší než u pacientů s otoky ( $p = 0,034$ ). Navíc poměr extracelulární a celkové tělesné vody koreloval pozitivně s detekčním indexem albuminu ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,001$ ) a negativně s onkotickým tlakem ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,002$ ).

Autoři předkládané studie uzavírají, že převodnění může být u pacientů léčených PD klinicky nedetekovatelné. Proto by měly být při objektivizaci stavu hydratace užívány přesnější metody, jako je např. biomedanční analýza, společně s přesným měřením sérového albuminu včetně jeho oxidované frakce, která detekci rutinními biochemickými metodami uniká. Periferní otoky nemusejí být přítomny ani u převodněných hypoalbuminemických pacientů.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Je obecně přijato, že u nezanedbatelného procenta pacientů léčených PD je obtížné dosáhnout eurolémie, na kterou kladou důraz doporučení evropské Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu (International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD) i americká doporučení National Kidney Foundation známá jako KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). Z observačních studií vyplynulo, že menší odstraňování soli a tekutiny je nezávislé na reziduální renální funkci spojeno s horším přežíváním (Brown, 2003, Paniagua, 2008). Není jasné, zda je tento vztah podmíněn kauzálně tím, že nadbytečná hydratace tkání nebo expanze plazmatického objemu urychluje orgánovou dysfunkci, nebo zda pouze dokládá, že dosažení eurolémie je obtížné při srdeční dysfunkci, zánětu a nedostatečném příjmu potravy. Také se uplatňuje individuální variabilita v transportních charakteristikách peritonea, přestože dnes je možné nedostačující ultrafiltraci spojenou s vysokým (rychlým) peritoneálním transportem překonat užitím automatizované peritoneální dialýzy nebo icodextrinového roztoku (Yang, 2008). Při peritoneální dialýze je situace komplikována hypoalbuminemií, která je u těchto pacientů přítomna častěji než u pacientů hemodialyzovaných. Hypoalbuminémie je statisticky vysoce významným negativním rizikovým faktorem přežívání hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných pacientů (Iseki, 1993, Mehrotra, 2011). Je zřejmé, že hypoalbuminémie nereflktuje pouze malnutrici, ale i převodnění, zánět a ztráty albuminu transperitoneálně u peritoneálně dialyzovaných.

Pomocí bioimpedanční analýzy (BIA) lze získat dvě základní informace: 1) celkový obsah vody ve tkáních, což je údaj ekvivalentní hodnotě celkové tělesné vody (total body water, TBW), a 2) masu buněk, která hlavně na končetinách reflektuje svaly. Poměr mezi těmito dvěma ukazateli, vyjadřovaný různými způsoby, je u dialyzovaných pacientů abnormální v důsledku kachektizace v kombinaci s převodněním tkání. Jak u hemodialyzovaných, tak u peritoneálně dialyzovaných pacientů je spojen s pokročilým věkem, komorbiditou a se zánětem. Současně dochází k určitému dilematu mezi snahou o dosažení eurolémie ke zlepšení kontroly krevního tlaku a o prevenci vzniku hypertrofie levé komory srdeční na jedné straně a rizikem vzniku hypovolémie a ztráty reziduální renální funkce na straně druhé. Stanovování stavu hydratace pomocí BIA je v klinické praxi důležité jednak proto, že umožňuje identifikovat změny hydratace jako důsledek nějaké konkrétní terapeutické intervence, a dále proto, že může zachytit spontánní pokles TBW

v důsledku ztráty svalové hmoty nezachycené klinicky, což by jinak mohlo vést k nesprávnému stanovení suché hmotnosti.

Jak vyplývá z komentované studie, měření BIA může být zkresleno hypoalbuminemií a ta pak může být dále zkreslena přítomností oxidovaného albuminu, který uniká detekci běžnými laboratorními metodami; tyto okolnosti komplikují interpretaci stanovení stavu hydratace klinicky i pomocí bioimpedanční analýzy. Vysvětluje to i nále v předchozí studii, která ukázala, že hypoalbuminémie je důležitou determinantou tkáňového převodnění u pacientů léčených PD, přičemž tato hyperhydratace nemusí být nutně spojena se zvýšením plazmatického objemu (John, 2010). Naopak pokusy normalizovat hyperhydrataci posuzovanou poměrem ECW/TBW u hypoalbuminemických pacientů léčených PD může vést k intravaskulární hypovolémii a ke ztrátě reziduální renální funkce.

Závěrem lze shrnout, že objektivizace stavu hydratace dialyzovaných pacientů pomocí bioimpedanční analýzy představuje velký pokrok. Aby byla v klinické praxi správně využita, je třeba si být vědom jejích teoretických omezení.

## LITERATURA

1. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Díaz M, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients: Nephrol Dial Transplant 2010;25:551–557.
2. Lim PS, Cheng YM, Yang SM. Impairment of the biological properties of serum albumin in patients on haemodialysis. Nephrology (Carlton) 2007;12:18–24.
3. Mera K, Anraku M, Kitamura K, et al. The structure and function of oxidized albumin in hemodialysis patients: its role in elevated oxidative stress via neutrophil burst. Biochem Biophys Res Commun 2005;334:1322–1328.
4. Anraku M, Yamasaki K, Maruyama T, et al. Effect of oxidative stress on the structure and function of human serum albumin. Pharm Res 2001;18:632–639.
5. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, et al. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: The European APD Outcome Study. J Am Soc Nephrol 2003;14:2948–2957.
6. Paniagua R, Amato D, Mujais S, et al. Predictive value of brain natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis. Results from the ADEMEX trial. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:407–415.
7. Yang X, Fang W, Bargman JM, et al. High peritoneal permeability is not associated with higher mortality or technique failure in patients on automated peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2008;28:82–92.
8. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. Kidney Int 1993; 44:115–119.
9. Mehrotra R, Duong U, Jiwakanon S, et al. Serum albumin as a predictor of mortality in peritoneal dialysis: comparisons with hemodialysis. Am J Kidney Dis 2011;58:418–428.