

Natremie a mortalita v národní kohortě peritoneálně dialyzovaných pacientů

Ravel VA, Streja E, Mehrotra E, et al.

Serum sodium and mortality in a national peritoneal dialysis cohort. Nephrol Dial Transplant 2017;32:1224–1233.

Poruchy metabolismu sodíku patří mezi nejčastější elektrolytové dysbalance u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD) včetně dialyzované populace.¹ Abnormality sérové koncentrace natria, s ohledem na stupeň CKD, jsou spojeny s vyšší morbiditou, mortalitou a s vyšší mírou hospitalizace.² Převodnění, nadměrný příjem čisté vody, snížená clearance volné vody, proteino-kalorická malnutrice a přidružená onemocnění (srdeční selhání, cirhóza) vedou k dvojnásobně vyšší prevalenci hyponatremie u pacientů v predialýze a hemodialyzovaných (HD) ve srovnání se všeobecnou populací. Co se týče pacientů léčených peritoneální dialýzou, možným vlivem sérové koncentrace natria na mortalitu se zabývalo pouze několik studií s nekonzistentními výsledky. Hlavní slabinou těchto analýz byly malé soubory pacientů. Cílem komentované studie bylo vyšetření vztahu mezi natremií a všeobecnou mortalitou v národní kohortě incidentních peritoneálně dialyzovaných (PD) pacientů.

Jedná se o observační studii využívající národní data dialyzačního registru Spojených států amerických s detailními sociodemografickými a klinickými informacemi, s údaji týkajícími se přidružených onemocnění, laboratorních testů, dialyzačního režimu a komplikací. Do studie bylo zahrnuto 6 651 incidentních dospělých pacientů léčených výhradně metodou peritoneální dialýzy, kteří zahájili dialyzační léčbu v období od ledna 2007 do prosince 2011. Podmínkou inkluze bylo vyšetření natremie v období mezi 60. a 91. dnem po zahájení peritoneální dialýzy. Vyloučení ze studie byli pacienti odeslaní na hemodialýzu kdykoliv během doby sledování nebo pacienti, u kterých byla zachycena sérová koncentrace natria mimo 95% interval spolehlivosti ve sledované populaci (tj. < 125 mmol/l). Kritéria studie splnilo 4 687 pacientů. Pro krátkodobý vliv natremie na mortalitu byly používány sérové koncentrace natria měřené během každého čtvrt roku, přičemž medián počtu měření byl 4 (2,8). Pro dlouhodobý vliv natremie na mortalitu byly použity vstupní hodnoty natremie. Pacienti byli rozděleni do sedmi kategorií podle sérové koncentrace natria: < 134 mmol/l, 134 až < 136 mmol/l, 136 až < 138 mmol/l, 138 až < 140 mmol/l, 140 až < 142 mmol/l (referenční skupina), 142 až < 144 mmol/l, ≥ 144 mmol/l.

U subkohorty 3 035 pacientů, u kterých byl proveden peritoneální ekvilibrační test (PET), byly výsledky zahrnuty do analýzy. U skupiny 2 948 pacientů s dostupnými informacemi týkajícími se čisté ultrafiltrace na konci 4hodinové prodlevy PET testu (4hodinový drénovaný objem – 4hodinový infundovaný objem) byla data zpracována. Délka sledování byla celkem 7 478 paciento-roků, během nichž 649 pacientů zemřelo. Medián délky sledování pacienta byl 12 (6–21) měsíců.

Z celkových 4 687 pacientů byla vstupně u 9 % (399) pozorována hyponatremie (< 136 mmol/l), u 4 % (170) byla zachycena hypernatremie (≥ 144 mmol/l). Průměrná hodnota natria v celé kohortě činila 140 ± 3 mmol/l, medián 140 (138–141) mmol/l a rozpětí minimum–maximum 125–149 mmol/l. Při porovnání skupin s natremií nejnižší (< 134 mmol/l) a nejvyšší (≥ 144 mmol/l) byl ve skupině s hyponatremií častěji přítomen diabetes, onemocnění štítné žlázy, pacienti byli léčeni kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD), měli vyšší čistou ultrafiltraci zachycenou během peritoneálního ekvilibračního testu (PET), nižší reziduální renální funkci (renální Kt/V urea), vyšší glykemii a hodnotu ferritinu a nižší sérovou koncentraci albuminu a parathormonu. Tyto parametry se rovněž ukázaly jako prediktory hyponatremie v tzv. case-mix analýze. V časově závislých analýzách byla nalezena významná stupňovaná asociace mezi mírou hyponatremie a zvyšujícím se rizikem úmrtí pro koncentrace natria < 140 mmol/l. V adjustovaných modelech po vyloučení výše uvedených prediktorů míra vlivu natremie na mortalitu při koncentracích < 140 mmol/l slábla, zůstala však stále významná pro koncentrace sodíku < 136 mmol/l. Ve všech modelech bylo prokázáno, že vstupní natremie < 140 mmol/l při zahájení dialýzy zvyšuje dlouhodobé riziko úmrtí. Míra rizika úmrtí se zvyšuje s prohlubující se hyponatremií.

Limitací studie je neznalost indikace k vyšetření natremie, která mohla hodnotu ovlivnit. Dále chyběla data o dietních opatřeních (příjem sodíku, draslíku, příjem tekutin) a režimu PD (množství glukózových a neglukózových dialyzačních roztoků). Vliv hyperglykemie na hodnotu sodíku se autoři snažili vyloučit korekcí sodíku na koncentraci glukózy.

Výsledky této doposud největší studie zabývající se vlivem sérové koncentrace sodíku na mortalitu u peritoneálně dialyzovaných pacientů ukazují, že hyponatremie je rizikovým faktorem zvýšené mortality jak z dlouhodo-

bého, tak z krátkodobého pohledu. Koncentrací, která významně zvyšuje mortalitu bez ohledu na další proměnné, je natremie < 136 mmol/l. Na otázku, zda korekce natremie zlepší přežití, zatím ale odpověď nemáme.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Hyponatremie, obvykle definovaná jako sérová koncentrace sodíku nižší než 135 mmol/l, je nejčastější elektrolytovou abnormalitou. Je považována za významný rizikový faktor mortality u pacientů s pokročilým srdečním selháním nebo s jaterní cirhózou.^{3,4} U těchto pacientů je hyponatremie spíše důsledkem vysokých hodnot antidiuretického hormonu (ADH), které reflektují stupeň základního onemocnění, než že by přímo přispívala k mortalitě.

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin je transport elektrolytů v důsledku snížené funkce ledvin porušen. Množství odstraněné vody a sodíku, zvláště u anurických pacientů, je determinováno dialyzační procedurou. Přestože projevy poruchy metabolismu iontů jsou upravovány dialyzační léčbou, pacienti v terminálním stadiu CKD často elektrolytovou dysbalancí trpí.⁵ Co se týče hemodialyzovaných pacientů, dosud provedené studie ukazují na asociaci mezi nízkou koncentrací sodíku a zvýšenou mortalitou.^{6,7} Patofyziologický mechanismus tohoto vztahu je jistě komplexní a ne úplně objasněný. Stále není jasné, zda ke zvýšené mortalitě přispívá samotná hyponatremie, nebo zda je pouze markerem jiných neznámých rizikových faktorů u dialyzovaných pacientů.

Přestože peritoneální dialýza je zavedenou metodou u pacientů s terminálním selháním ledvin (ESRD), charakteristiky dialyzační léčby se u PD a HD pacientů liší. U HD pacientů v důsledku intermitentní léčby sérové koncentrace elektrolytů kolísají, zatímco u PD pacientů je koncentrace iontů relativně stabilní. Při PD je sodík odstraňován malými póry. Voda je kromě malých pórů transportována hlavně přes akvaporiny. Čistá voda je odstraňována přes akvaporiny zejména v první části výměny, sodík je v této fázi výměny zadržován. Množství odstraněné vody a sodíku a následně koncentrace natria jsou tedy u PD pacientů významně ovlivnitelné délkou výměny. Dalším faktorem, který ovlivňuje natremii, je absorpce glukózy jak z glukózových roztoků, tak z metabolitů icodextrinu. Vyšší absorpce glukózy může vést k nižším koncentracím natria.⁸ Preskripce PD režimu individuálně posouzená na základě peritoneálního transportu u daného pacienta tak může významně ovlivnit prevalenci hyponatremie.

Dosud provedených studií zkoumajících vztah mezi hyponatremií a mortalitou u PD pacientů je málo. Korejská studie, která zahrnula 387 pacientů,⁹ neshledala v multivariálních analýzách rozdíl v mortalitě mezi pacienty s hyponatremií (natrium < 135 mmol/l) a normonatremií. Podobně studie 318 tchajwanských PD pacientů, kteří byli rozděleni podle vstupní koncentrace natria při zahájení PD léčby do čtyř skupin (124–135 mmol/l, 136–139 mmol/l, 140–141 mmol/l,

142–148 mmol/l), nenašla rozdíl ve dvouletém přežití.¹⁰ Nicméně nedávná studie se 441 korejskými incidentními pacienty ukázala, že u pacientů s natremií < 137 mmol/l byla významně vyšší jak celková mortalita, tak úmrtnost v důsledku infekce oproti pacientům s vyšší koncentrací sodíku. Zvýšení koncentrace sodíku o 1 mmol/l bylo spojeno se snížením celkové mortality o 21 % a mortality asociované s infekcí o 23 %.¹¹ Komentovaná studie je unikátní v počtu PD pacientů zařazených do studie, ve faktu, že se jedná o incidentní pacienty, a v analýze vlivu jak vstupní, tak průběžné natremie na mortalitu. I přes rozptýlené hodnoty natremie (134–140 mmol/l), který zvyšuje riziko mortality při užití různých typů analýz, je vztah mezi nízkou koncentrací sodíku a vyšším rizikem úmrtí napříč analýzami konzistentní. Mechanismů, které by u PD pacientů mohly mortalitu zvyšovat, je několik. Přímá toxicita závažné hyponatremie pro nervovou tkáň, jež vede k encefalopatii, křečím až kómatu, je známa.¹² Již mírný pokles sérové koncentrace sodíku má negativní vliv na centrální nervový systém, může docházet k disekvilibriu, poruchám udržení rovnováhy, pádům, frakturám.¹ Objevují se data ukazující na vliv hyponatremie na poruchu převodního systému myokardu a na kardiální funkce. Zvýšené riziko mortality z kardiovaskulárních příčin při nižších hodnotách natremie bylo prokázáno ve dvou velkých kohortách hemodialyzovaných pacientů.^{6,7,11} Narůstá evidence ukazující na hyponatremii jako možný rizikový faktor infekce cestou alterace produkce interleukinu 17 T lymfocyty a způsobením edému buněčných membrán vedoucím k poškození buněčné bariéry.¹³ U pacientů s peritonitidou asociovanou s PD byla hyponatremie < 130 mmol/l spojena s vyšším výskytem gramnegativních peritonitid, s těžším průběhem a s vyšší nemocniční mortalitou v porovnání s pacienty s natremií > 130 mmol/l.¹⁴ Podobně jako jiná¹⁵ i komentovaná studie potvrdila v multivariálních analýzách pokles koncentrace sodíku v závislosti na poklesu reziduální renální funkce (definováno jako renální Kt/V urea). Zda přesun z normonatremie do hyponatremie může být považován za typický znak ztráty reziduální renální funkce u PD pacientů, však vyžaduje další studium. Pak by dysnatremie mohla být potenciálním spojením mezi ztrátou reziduální renální funkce a vyšší mortalitou u dialyzovaných pacientů.

Závěrem, komentovaná studie jako mnoho dalších ukazuje hyponatremii jako nezávislý prediktor mortality u peritoneálně dialyzovaných pacientů. Možný patofyziologický mechanismus však zůstává nejasný. Zda je spojujícím článkem ztráta reziduální renální funkce, vyžaduje další studium, stejně tak jako odpověď na otázku, zda korekce hyponatremie prodlouží přežití pacientů.

LITERATURA

1. Hoon EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis* 2013;62:139–149.
2. Huang H, Jolly SE, Airy M, et al. Associations of dysnatremias with mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1204–1210.
3. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure – an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Card Fail* 2012;18:74–81.
4. Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. *Am J Med* 2011;124:77–84.
5. Combs S, Berl T. Dysnatremias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014;63:294–303.
6. Hecking M, Karaboyas A, Saran R, et al. Predialysis serum sodium level, dialysate sodium, and mortality in maintenance hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2012;59:238–248.
7. Nigwekar SU, Wenger J, Thadhani R, et al. Hyponatremia, mineral metabolism, and mortality in incident maintenance hemodialysis patients: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2013;62:755–762.
8. Fourtounas C, Hardalias A, Dousdampanis P, et al. Sodium removal in peritoneal dialysis: the role of icodextrin and peritoneal dialysis modalities. *Adv Perit Dial* 2008;24:27–31.
9. Kang SH, Cho KH, Park JW, et al. Characteristics and clinical outcomes of hyponatraemia in peritoneal dialysis patients. *Nephrology* 2013;18:132–137.
10. Chen KH, Chen CY, Lee CC, et al. Baseline hyponatremia does not predict two-year mortality in patients with chronic peritoneal dialysis. *Ren Fail* 2014;36:1371–1375.
11. Chang TI, Kim YL, Kim H, et al. Hyponatremia as a predictor of mortality in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2014;9:1–9.
12. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A, et al. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:619–624.
13. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013;496:518–522.
14. Tseng MH, Cheng CJ, Sung CC, et al. Hyponatremia is a surrogate marker of poor outcome in peritoneal dialysis-related peritonitis. *BMC Nephrol* 2014;15:113.
15. Dimitriadis C, Sekercioglu N, Pipili C, et al. Hyponatremia in peritoneal dialysis: epidemiology in a single center and correlation with clinical and biochemical parameters. *Perit Dial Int* 2014;34:260–270.