

Sérová koncentrace bikarbonátu ovlivňuje prognózu autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin

Blijdorp CJ, Severs D, Mustard-Bhaggoe UM, et al. Serum bicarbonate is associated with kidney outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease.

Nephrol Dial Transplant 2020;130:1–8.

V několika studiích bylo zjištěno, že nižší koncentrace bikarbonátu urychluje pokles glomerulární filtrace. Pacienti s autozomálně dominantní polycystickou nemocí ledvin (ADPKD) však tvořili jen malé procento ve sledovaných skupinách nemocných s chronickou renální insuficiencí.

Této prospektivní studie se zúčastnilo 296 pacientů s ADPKD ve věku 18–60 let z Nizozemska, jejich odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) byla 30–60 ml/min/1,73 m² (průměr 50 ± 11 ml/min/1,73 m²). Soubor pocházel z intervenční studie s lanreotidem. Pacienti byli sledováni každých 12 týdnů po dobu 2,5 roku. Na začátku a po 2,5 letech byla provedena magnetická rezonance (MR) ledvin. Při každé návštěvě byla stanovena hodnota bikarbonátu v séru a amoniaku ve sběru moči za 24 hodin. Byl počítán příjem bílkovin. Primárním cílem bylo zjištění renálních funkcí (jako významný byl hodnocen pokles eGFR o 30 % nebo renální selhání) a objemové změny polycystických ledvin a jater hodnocené MR. Sekundárním cílem bylo zjištění změn v ročním poklesu eGFR dle hodnoty bikarbonátu.

Pacienti byli podle hodnot bikarbonátu v séru rozděleni na tři skupiny. Byla provedena statistická analýza hodnotící pokles eGFR, objem polycystických ledvin a sérovou koncentraci bikarbonátu. Hodnocení bylo provedeno v korelaci s věkem, pohlavím, indexem tělesné hmotnosti (BMI), mutacemi v genech polycystického onemocnění ledvin (PKD), terapií a dalšími laboratorními nálezy.

Průměrná hodnota bikarbonátu byla 26,1 ± 2,8 mmol/l. Sérová koncentrace bikarbonátu byla v pozitivní asociaci s diuretiky a eGFR v negativní asociaci s BMI, mužským pohlavím a sérovou koncentrací draslíku. Diuretika užívalo jen 35 % pacientů. V první skupině měli pacienti v průměru hodnotu bikarbonátu 23,1 ± 1,6 mmol/l, ve druhé 26,2 ± 0,8 mmol/l a ve třetí skupině 29,0 ± 1,3 mmol/l.

Pacienti v první skupině s nejnižšími hodnotami bikarbonátu měli významně vyšší riziko poklesu renálních funkcí ve srovnání s pacienty ve třetí skupině s nejvyšší sérovou hodnotou bikarbonátu (poměr rizik [hazard ratio, HR] 2,95, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,21–7,19). Pokles koncentrace bikarbonátu v séru o 1 mmol/l zvýšil riziko zhoršení renálních funkcí o 21 % a byl spojen s dalším poklesem eGFR (–0,12 ml/min/1,73 m²/rok). Vylučování amoniaku do moči nebylo v jednotlivých skupinách významně rozdílné. Hodnota bikarbonátu neovlivnila změny objemu polycystických ledvin hodnocené MR.

Závěrem této studie bylo, že nižší sérová koncentrace bikarbonátu, která je ale ještě v normálních laboratorních mezích, predikuje horší renální prognózu u pacientů s ADPKD nezávisle na dalších prognostických faktorech. Sérová koncentrace bikarbonátu by měla tedy být zahrnuta mezi prognostické faktory ADPKD a měla by být pravidelně vyšetřována u pacientů s ADPKD již ve stadiu normálních renálních funkcí.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Metabolická acidóza je definována koncentrací bikarbonátu v séru < 22 mmol. Je přítomna u 2 % pacientů v CKD 2 a až u 39 % pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². V několika studiích bylo zjištěno, že nižší koncentrace bikarbonátu urychluje pokles eGFR. Potenciálními mechanismy jsou zvýšená syntéza angio-

tenzinu II, aldosteronu a endotelinu 1, které usnadňují vylučování kyselin, ale podporují vznik zánětu a tubulointersticiální fibrózy.¹ Pacienti s ADPKD mají až šestkrát vyšší exkreci reninu a angiotenzinogenu močí než ostatní pacienti s chronickou renální insuficiencí. Renin a angiotenzinogen podporují i růst cyst.

U myši s polycystickými ledvinami vedlo zatížení chloridem amonným nejen k acidóze, ale i k cystické dilataci tubulů, intersticiálnímu zánětu, zvětšení cystických ledvin a k rychlému poklesu glomerulární filtrace. U myši, které dostávaly kalium citrát, došlo ke zmenšení cyst a intersticiální fibrózy. Torres a spol. zjistili, že pacienti s ADPKD vylučují i při normální funkci méně amoniaku močí a že je to dáno pravděpodobně strukturálními změnami v polycystické ledvině. Přestože u ostatních pacientů s CKD představuje zátěž bílkovinami a vylučování amoniaku rizikový faktor progrese renální insuficience, u pacientů po ADPKD zatížení aminokyselinami a vylučování amoniaku neovlivňovalo pokles eGFR. Pokles eGFR byl závislý jen na sérové koncentraci bikarbonátů. Zvýšené vylučování amoniaku je spojeno s aktivací komplementového systému a následně s renální fibrózou. Na druhou stranu některé složky komplementu byly zjištěny ve vyšším množství v močových vezikulách u pacientů s ADPKD v porovnání s ostatními pacienty s chronickou renální insuficiencí.

Metabolická acidóza byla přítomna pouze u 7,4 % pacientů s ADPKD tohoto souboru. Vyšší sérová koncentrace bikarbonátu je u pacientů s ADPKD vysvětlována poruchou koncentrační schopnosti ledvin, což vede k mírné intravaskulární dehydrataci. Následkem je zvýšená sekrece angiotenzinu II

a zvýšená resorpce bikarbonátu. Nejpomalejší pokles eGFR byl zjištěn ve třetí skupině s průměrnou hodnotou bikarbonátu $29,0 \pm 1,3$ mmol/l. Je otázkou, jestli takto mírně zvýšená hodnota bikarbonátu nemůže vést k jiným komplikacím. Ve studii s pacienty s CKD různé etiologie byla vyšší sérová koncentrace bikarbonátu spojena s vyšším výskytem srdečního selhání.⁴ U modelu polycystických myši byla zjištěna zvýšená aktivita kanálu Na-H v kortikální části sběrného kanálku. Cílová hodnota bikarbonátu v séru bude tedy pravděpodobně u pacientů s ADPKD vyšší. Vyšší hodnota bikarbonátu v séru může být i odrazem vyššího příjmu citrátu, což by bylo spojeno s nižším rizikem vzniku nefrolitiázy. Nefrolitiáza se vyskytuje až u čtvrtiny pacientů s ADPKD. Hypocitraturie je velmi častá u ADPKD a vede k ukládání krystalů v polycystické ledvině a může urychlit progresi renální insuficience.

V této studii s 296 pacienty s ADPKD v CKD 2–3 bylo poprvé zjištěno, že i normální, ale nižší hodnota bikarbonátu v séru je spojena s vyšším rizikem poklesu eGFR o 30 % i s rychlejším ročním poklesem eGFR nezávisle na dalších prognostických faktorech ADPKD. Vliv koncentrace bikarbonátu v séru na objem polycystických ledvin zjištěn nebyl. Jistě bude nutné delší sledování vlivu sérové koncentrace bikarbonátu na pokles renální funkce u pacientů s ADPKD.

LITERATURA

1. Wesson DE, Buysse JM, Bushinsky DA. Mechanism of metabolic acidosis induced kidney injury in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:469–482.
2. Torres VE, Mujwid DK, Wilson DM, et al. Renal cystic disease and ammoniogenesis in Han: SPRD rats. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1193–1200.
3. Torres VE, Keith DS, Offord KP, et al. Renal ammonia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994;45:1745–1753.
4. Dobre M, Yang W, Chen J, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *Am J Kidney Dis* 2013;62:670–678.