

Tomasz Stompór, Magdalena Suwała

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie



Czy i jak dializować otrzewnowo chorego z hipoalbuminemią?

If and how to treat hypoalbuminemic patients with peritoneal dialysis

ABSTRACT

Low plasma albumin is well recognized predictor of poor prognosis of patients on renal replacement therapy, both treated peritoneal dialysis (PD) and hemodialysis (HD). Hypoalbuminemia may result from diverse pathological processes. The most important include: poor nutrition, increased catabolism, impaired synthesis, increased losses (including loss into dialysate while on PD), overhydration. All these abnormalities usually coexist and negative impact of hypoalbuminemia on prognosis most probably

results from their contribution (in different proportions). According to the available data, low plasma albumin cannot be considered as contraindication to commence PD. Nevertheless, this parameter should be strictly monitored and any decline in plasma albumin level – regardless the type of dialysis – should prompt the careful search of an underlying causes and start of the adequate therapy.

Forum Nefrol 2020, vol 13, no 4, 177–183

Key words: albumin, hypoalbuminemia, peritoneal dialysis, hemodialysis, outcome, mortality, morbidity

ALBUMINA — WYBRANE ASPEKTY FIZJOLOGICZNE I PATOFIZJOLOGICZNE

Bengt Rippe, jeden z najwybitniejszych teoretyków dializy otrzewnowej, który w wyjątkowy sposób potrafił łączyć perspektywę biofizyczną, patofizjologiczną i kliniczną w spojrzeniu na tę metodę leczenia, podsumował przemiany, jakim podlega albumina w fizjologii, w przewlekłej chorobie nerek (PChN) oraz w mocznicach. Autor wskazał, że całkowita pula albuminy w ustroju to około 270 g, z których około 50% znajduje się poza układem naczyniowym. Znakowanie albuminy pozwala wykazać, że 5–8% tego białka w każdej godzinie przemieszcza się z mikrokrążenia do śródmiąższu — jest to tzw. współczynnik ucieczki przezwołniczkowej (TER, *transcapillary escape rate*). U osób zdrowych większość tej ilości podlega recyrkulacji, wracając do światła ka-

pilar. U pacjentów z mocznicą wartość TER wzrasta do około 15% (średnio), co może być wykładnikiem uszkodzenia i nadprzepuszczalności śródbłonna w tej chorobie — jedną z cech opisujących mocznicę jest zjawisko opisywane jako *leaky endothelium*, implikowane także jako mechanizm szybkiego transportu przezłonowego w dializie otrzewnowej (DO). Wątroba syntetyzuje około 12–15 g albuminy w ciągu doby i mniej więcej taka sama ilość podlega katabolizmowi lub utracie (miejscami katabolizmu są m.in. śródbłonek, nerki i sama wątroba, głównym źródłem strat — „wyciek” do światła przewodu pokarmowego). Dla kompleksowego zrozumienia znaczenia i przyczyn hipoalbuminemii u chorych dializowanych otrzewnowo należy sobie uświadomić, że na spadek wartości tego parametru w osoczu krwi w sposób zasadniczy wpływają następujące cztery mechanizmy:

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Tomasz Stompór
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
w Olsztynie
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
w Olsztynie
ul. Żołnierska 18, 10–561 Olsztyn
Tel.: + 48 89 5386373,
fax: + 48 89 5386550,
e-mail: stompin@mp.pl

- upośledzona synteza,
- wzmożony rozpad,
- wzmożona utrata,
- wzrost przestrzeni dystrybucji dla albuminy („rozcieńczenie”).

Warto zauważyć, że w zestawieniu tym nie uwzględniono podaży białka w diecie. Doświadczenie wskazuje bowiem, że dopiero długotrwałe, ekstremalnie wyrażone głodzenie może wpłynąć na stężenie albuminy w osoczu i jej niedobór. Sytuację taką trudno sobie wyobrazić w warunkach klinicznych w oderwaniu od ciężkich chorób towarzyszących, na przykład zaawansowanych nowotworów, stanów po resekcji dużych odcinków przewodu pokarmowego i innych. Mamy z nią niestety do czynienia w obszarach, w których całe populacje cierpią głód. Przykładem z obszaru medycyny klinicznej, będącym swojego rodzaju „modelem” izolowanego głodowania ludzi młodych, bez towarzyszących chorób somatycznych może być jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa*) — osoby chore mają prawidłowe lub bliskie prawidłowemu stężenie albuminy w osoczu, aż do skrajnie zaawansowanych stadiów choroby. Restrykcyjne, niskobiałkowe diety przepisywane pacjentom z zaawansowaną PChN także nie doprowadzają do hipoalbuminemii. Dlatego wbrew dość rozpowszechnionemu przekonaniu stężenie albuminy NIE JEST dobrym i czułym wskaźnikiem stanu odżywienia. Myślenie o hipoalbuminemii w DO jako konsekwencji jej utraty do dializatu jest zbyt daleko idącym uproszczeniem [1–3].

Klirens dializacyjny (otrzewnowy) albuminy wynosi około 0,1–0,15 ml/min, co oznacza, że w każdej godzinie jest tą drogą tracone około 0,2% albuminy osocza. W trójporowym modelu transportu otrzewnowego za utratę albuminy odpowiadają naturalnie duże pory (large pores). Charakterystyka transportu otrzewnowego, (na przykład mierzona w teście PET), powierzchnia błony otrzewnej pozostająca w kontakcie z dializatem, lokalne zapalenie w obrębie błony, w tym zwłaszcza dializacyjne zapalenia otrzewnej, oraz zjawisko neowaskularyzacji, wynikające z nadmiaru czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), to wybrane czynniki mające wpływ na ilość albuminy traconej do dializatu. Niewielka część albuminy podlega resorpcji z jamy otrzewnej, jest ona także odzyskiwana na drodze drenażu limfatycznego. Wypadkową tych procesów jest utrata netto oceniana średnio na 5 g w ciągu doby (może jednak sięgać 15 g/d). Jest to zatem

około 40–45% dziennej (fizjologicznej) syntezy tego białka przez wątrobę. Ilość ta jest z powodzeniem kompensowana przez „zdrowego” pacjenta DO, to jest chorego bez nasilonych współchorobowości, katabolizmu, upośledzonej czynności wątroby, tracącego białko innymi drogami lub znacznie przewodnionego. Są publikacje wskazujące na brak zależności pomiędzy przeotrzewnowym klirensem albuminy i rozwojem hipoalbuminemii, które tym samym dobitnie wskazują na konieczność zadziałania innych czynników niż sam fakt podjęcia leczenia DO — choć oczywiście w większości obserwacji „zdrowi” pacjenci dializowani DO charakteryzują się niższym (nieznacznie, lecz zazwyczaj statystycznie znamienne) stężeniem albuminy w porównaniu do pacjentów hemodializowanych. Teza o braku wpływu dializy otrzewnowej na albuminię byłaby zapewne zbyt śmiała, ale z całą pewnością można stwierdzić, że dopiero wystąpienie jednego lub kilku z wymienionych powyżej czynników naraża na klinicznie istotną hipoalbuminię. Należy przy tym podkreślić, że zapalenie (katabolizm), przewodnienie i dysfunkcja/nadprzepuszczalność śródbłonna, z możliwymi nadmiernymi stratami albuminy, są ze sobą ściśle powiązane [1, 2].

ZNACZENIE STĘŻENIA ALBUMINY W OSOCZU DLA ROKOWANIA PACJENTÓW DIALIZOWANYCH

Literatura opisująca związki pomiędzy stężeniem albuminy w osoczu i rokowaniem pacjentów DO jest bardzo bogata. Zależności te opisano u wielu grup pacjentów, w tym na przykład chorych w wieku podeszłym. W jednej z analiz wykazano, że w grupie ponad 800 pacjentów dializowanych w chińskich ośrodkach czynnikami przepowiadającymi zgon chorych poddawanych CADO są w analizie wieloczynnikowej — dla ogółu chorych: wiek, obecność cukrzycy, obecność współchorobowości sercowo-naczyniowej, obniżające się stężenie hemoglobiny i albuminy. Osobna analiza grupy pacjentów, którzy ukończyli 65 rok życia (średnia wieku $71,3 \pm 4,3$ lat) wykazała, że jedynie wiek, obecność cukrzycy i spadek stężenia albuminy w osoczu pozostawały niezależnymi czynnikami prognostycznymi [4]. W najmłodszych grupach wiekowych albumina w osoczu również ma kluczowe znaczenie prognostyczne. Amerykańscy naukowcy wykazali w grupie 135 dzieci, w wieku średnio $10,1 \pm 5,6$ lat, leczonych CADO lub automatyczną dializą otrzewnową (ADO), że niskie stężenie albuminy jest

►►Wbrew dość rozpowszechnionemu przekonaniu stężenie albuminy NIE JEST dobrym i czułym wskaźnikiem stanu odżywienia. Myślenie o hipoalbuminemii w DO jako konsekwencji jej utraty do dializatu jest zbyt daleko idącym uproszczeniem◄◄

najważniejszym czynnikiem prognostycznym przeżycia techniki, to jest utraty możliwości kontynuowania leczenia DO [5].

Zagadnienie niezależnego wpływu stanu odżywienia na stężenie albuminy było przedmiotem wielu analiz. Jedną z nich przeprowadziła doskonale znana grupa badaczy holenderskich, kryjąca się za akronimem NE-COSAD II. Dodatkowo autorzy podjęli temat wpływu albuminy na rokowanie zarówno u pacjentów DO, jak i HD. Całkowita śmiertelność w okresie dwóch lat wyniosła w badanej grupie (łącznie DO + HD) 21% i w obu metodach leczenia najwyższe ryzyko zgonu dotyczyło pacjentów, u których stężenie albuminy znajdowało się w najniższym kwartylu wartości. Stężenie albuminy w obu grupach wykazywało silną, odwrotną korelację ze stężeniem białka C-reaktywnego (CRP, C-reactive protein), natomiast nie było związku pomiędzy albuminemią i takimi parametrami stanu odżywienia, jak subiektywna ocena stanu odżywienia (SGA, subjective global assessment) oraz znormalizowany wskaźnik generowania azotu białowego (nPNA, normalized protein nitrogen appearance). Redukcja stężenia albuminy na początku obserwacji o każdy 1 g/dl zwiększała się ze wzrostem ryzyka zgonu o 47% w przypadku HD i o 38% w przypadku DO, co dowodzi, że zależność pomiędzy rokowaniem i albuminą w osoczu jest zjawiskiem uniwersalnym, niewystępującym wyłącznie u pacjentów DO. Interesujące jest, że korekta powyższej zależności poprzez uwzględnienie różnic w wartościach SGA i nPNA w minimalny sposób wpływała na ryzyko związane ze spadkiem stężenia albuminy w osoczu, podczas gdy korekta do różnic w stężeniu CRP istotnie osłabiała związek stężenia albuminy z ryzykiem zgonu, czyniąc go statystycznie nieznamiennym. Zastosowane metody statystyczne pozwoliły zatem na wykazanie, że za relacją pomiędzy albuminą w osoczu i rokowaniem w znacznie większym stopniu kryje się zapalenie: (albumina jako „ujemne” białko ostrej fazy, którego synteza spada, a rozpad rośnie w warunkach stanu zapalnego), a nie niedostateczny stan odżywienia, mierzony zarówno narzędziami antropometrycznymi, jak i kinetyką przemian azotu mocznika [6].

O roli stanu zapalnego — i systemowego, i lokalnego, toczącego się w błonie otrzewnej — w rozwoju hypoalbuminemii mogą świadczyć zaobserwowane ujemne korelacje pomiędzy stężeniem albuminy w osoczu a stężeniem interleukiny 6 zarówno w surowicy krwi, jak

i w płynie dializacyjnym. W cytowanej publikacji czynnikami niezależnie wpływającymi na spadek stężenia albuminy w osoczu były: wiek, wartość wskaźnika D/P dla kreatyniny oraz właśnie stężenie IL6 w surowicy krwi [7]. Wskaźnik D/P dla kreatyniny — zwiększona szybkość transportu przeotrzewnowego — jest bez wątpienia czynnikiem sprzyjającym utracie albuminy, nie oznacza to jednak, że utrata ta ma znaczenie rokownicze ani tym bardziej że utrata albuminy do dializatu tłumaczy niekorzystny wpływ szybkiego transportu otrzewnowego na rokowanie). Grupa Raymonda Kredietta dokonała pomiarów klirensu otrzewnowego albuminy w grupie 257 pacjentów rozpoczynających DO (średnio po ok. 3 miesiącach od rozpoczęcia DO), a następnie autorzy prześledzili ich losy na przestrzeni 60 miesięcy. Czynniki wpływającymi na ryzyko zgonu były: wskaźnik chorobowości według Daviesa, wiek, stężenie CRP oraz stężenie albuminy w osoczu. Utrata albuminy do dializatu nie wykazywała żadnego związku z rokowaniem [8].

Wiele prac, także cytowanych powyżej, opiera się na pojedynczych pomiarach stężeń szeregu biomarkerów, w tym albuminy, na początku obserwacji (*baseline*). Jest to zasadnicza wada metodyczna, polegająca na wyciąganiu wniosków dotyczących odległego rokowania pacjentów na podstawie jednego wyniku. O wiele istotniejsze jest śledzenie dynamiki trendów w zachowaniu się parametrów o znaczeniu rokowniczym w dłuższych okresach obserwacji. Jones i wsp. nie znaleźli zależności pomiędzy średnim stężeniem albuminy w okresie obserwacji a rokowaniem pacjentów ocenionym po 36 miesiącach od jej rozpoczęcia. Co więcej, również trend spadkowy tego parametru w ciągu pierwszych 6 miesięcy okazał się nie mieć znaczenia rokowniczego. Dopiero zachowanie się albuminy w osoczu podczas kolejnych 6 miesięcy (7.–12. miesiąc) okazało się mieć kluczowe znaczenie dla odległego rokowania, przy czym spadek stężenia albuminy w 7.–12. miesiącu był rokowniczo niekorzystny także u osób, u których parametr ten był stabilny lub wykazywał tendencję wzrostową w pierwszych 6 miesiącach obserwacji, i na odwrót — osoby charakteryzujące się spadkiem stężenia albuminy w pierwszych 6 miesiącach miały niskie ryzyko zgonu i utraty techniki DO, jeżeli trend ten odwracał się w 7.–12. miesiącu — za trend uznawano spadek lub wzrost albuminemii o co najmniej 0,1 g/dl [9].

▶▶Zależność pomiędzy rokowaniem i albuminą w osoczu jest zjawiskiem uniwersalnym, niewystępującym wyłącznie u pacjentów DO◀◀

►►Rokowniczy wpływ stężenia albuminy w osoczu oraz trendów dotyczących zmian tego stężenia jest na tyle uniwersalny, że znaczenie dla rokowania mają nie tylko wartości oceniane podczas dializoterapii, ale nawet przed jej rozpoczęciem◀◀

Ciekawe podejście metodyczne do oceny wpływu stężenia albuminy w osoczu na rokowanie zaproponowała grupa chińskich autorów. Monitorowali oni co miesiąc stężenie albuminy przez kolejne dwa lata, dzieląc następnie chorych w zależności od odsetka pomiarów $\geq 3,5$ g/dl na następujące podgrupy: 100% pomiarów na poziomie co najmniej 3,5 g/dl, 75–99%, 50–74% i 1–49% pomiarów w tym przedziale, a także grupę piątą: 0%, czyli wszystkie pomiary poniżej 3,5 g/dl. Dodatkowo wyniki przeanalizowano osobno dla chorych podzielonych na dwie podgrupy: pacjentów, u których z 75% lub więcej pomiarów przekraczało $\geq 3,5$ g/dl, oraz tych, u których wartości takich było mniej niż 75%. Analizy przeżycia dokonano w kolejnych trzech latach obserwacji, a więc badano wpływ uśrednionego stężenia albuminy w osoczu przez dwa lata na rokowanie w następnych trzech latach obserwacji. Autorzy opublikowali dwie bliźniacze prace, z których pierwsza dotyczyła chorych HD, a druga — chorych DO. W przypadku pacjentów HD odsetki chorych pozostających przez dwa lata w zdefiniowanych powyżej przedziałach albuminemii wynosiły odpowiednio: 62,4%, 25,9%, 5,89%, 4,9% i 1,02% — oznaczałoby to zatem, że znaczna większość z nich cechowała się dużą stabilnością w zakresie omawianego parametru; aż 88% chorych miało stężenie albuminy przekraczające 3,5 g/dl w 75% dokonanych pomiarów. Jak można było przypuszczać skorygowane ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w 3–5 roku obserwacji rosło wprost proporcjonalnie do uśrednionego stężenia albuminy w pierwszych dwóch latach. Przy przyjęciu za grupę referencyjną pacjentów, u których 100% wyników wyniosło co najmniej 3,5 g/dl, skorygowane ryzyko zgonu, niezależnie od przyczyny, w kolejnych podgrupach wynosiło odpowiednio: 1,72 (75–99%), 3,14 (50–74%), 3,66 (1–49%) i 2,54 (wszystkie wyniki $< 3,5$ g/dl). Identyczny, choć jeszcze bardziej dynamiczny, trend wzrostowy dotyczył ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [10]. Wśród chorych DO odsetki stężeń albuminy na poziomie co najmniej 3,5 g/dl w poszczególnych przedziałach w ciągu dwóch lat obserwacji ułożyły się nieco inaczej, co może świadczyć o większej podatności na wahania tego parametru. Wyniosły one odpowiednio: 38,1%, 29,8%, 11,6%, 13,2% i 7,28%, a odsetek chorych utrzymujących stężenie albuminy $> 3,5$ g/dl w co najmniej 75% oznaczeń — 67,9%). Również i w tym przypadku skory-

gowane ryzyko zgonu rosło wraz z spadkiem odsetka oznaczeń przekraczających 3,5 g/dl, wynosząc 0,9 (a więc nie mając wpływu na rokowanie, gdy odsetek wyników $\geq 3,5$ g/dl wynosił 75–99%), 2,56 (gdy odsetek ten wyniósł 50–74%), 2,85 (dla odsetka w przedziale 1–49%) i aż 7,59 (gdy wszystkie wyniki były niższe od 3,5 g/dl) [11]. Autorzy za wartość referencyjną w obu przytoczonych tu badaniach przyjęli stężenie albuminy na poziomie 3,5 g/dl, to jest powszechnie akceptowaną dolną granicę normy. W obu pracach przeprowadzono jednak dodatkowe analizy, w których wyodrębniono pacjentów ze średnim stężeniem albuminy przekraczającym 4 g/dl. Jeżeli jako referencyjną przyjęto tę właśnie grupę pacjentów, okazało się, że ryzyko zgonu chorych ze średnim stężeniem albuminy w przedziale 3,5–4 g/dl jest wyższe aż 5,81 raza, a dla chorych z albuminą $< 3,5$ g/dl aż 15,5 raza (dane dla DO) oraz odpowiednio: 1,28 raza i 3,24 raza (dane dla HD) [10, 11].

Rokowniczy wpływ stężenia albuminy w osoczu oraz trendów dotyczących zmian tego stężenia jest na tyle uniwersalny, że znaczenie dla rokowania mają nie tylko wartości oceniane podczas dializoterapii, ale nawet przed jej rozpoczęciem. W interesującej retrospektywnej obserwacji Nokkapun i wsp. dokonali pomiaru stężenia albuminy w chwili rozpoczynania terapii DO, zaliczając pacjentów do jednej z trzech kategorii ($< 2,5$ g/dl, 2,5–3,5 g/dl, $> 3,5$ g/dl) i dodatkowo prześledzili trendy dotyczące tego parametru w okresie 6 miesięcy POPRZEDZAJĄCYCH rozpoczęcie DO. Obserwacja objęła aż 1169 pacjentów rozpoczynających leczenie tą metodą w Tajlandii. Badanie wykazało, że w okresie 3 i 6 miesięcy przed rozpoczęciem DO stężenie albuminy pozostawało stabilne odpowiednio u 36,5% i 26,1% pacjentów. Spadek stężenia albuminy o $> 0,1$ g/dl odnotowano w okresie 3 i 6 miesięcy u 35,6% i 28,9% pacjentów, natomiast wzrost o $> 0,1$ g/dl u 27,9% i 45%. Czynnikiem wpływającymi na trend spadkowy były: niska wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) ($< 18,5$ kg/m²), wysoka wartość współczynnika współchorobowości według Charlson oraz późny start DO (eGFR < 5 ml/min/1,73 m² w chwili jej rozpoczynania). Przyjmując za grupę referencyjną chorych ze stabilnym stężeniem albuminy w okresie 3 i 6 miesięcy poprzedzających DO stwierdzono, że trend spadkowy w stężeniu tego parametru dwukrotnie zwiększa ryzyko rozwoju dializacyjnego zapalenia otrzewnej już

w trakcie trwania terapii DO (mediana obserwacji wyniosła aż 6,1 roku), podczas gdy trend wzrostowy znamienne obniża to ryzyko (o blisko 50%) [12]. Publikacja ta wskazuje, że na wartość diskutowanego tu parametru wpływa szereg zdarzeń zachodzących w długim okresie poprzedzającym rozpoczęcie dializoterapii, a na interpretację wartości albuminy w osoczu (czy jakiegokolwiek innego wskaźnika prognostycznego) wpływa cały szereg czynników oddziałujących wcześniej, których nasilenie i siła oddziaływania na stan zdrowia pacjentów pogłębiają się wraz ze zbliżaniem się momentu rozpoczęcia DO. Jest to tym bardziej ważne, że — jak wiadomo — nie istnieją wytyczne dotyczące ścisłych i precyzyjnych wskazań do rozpoczęcia dializy. Próby ich ustanowienia zakończyły się niepowodzeniem i zaleceniem kierowania się przesłankami klinicznymi, które z założenia są mocno subiektywne. Tej dość prostej w swoich założeniach pracy autorzy niniejszego opracowania poświęcają sporo uwagi, ponieważ dobitnie pokazuje ona, jak wielkim błędem jest interpretowanie znaczenia jakiegokolwiek biomarkera na podstawie opisu klinicznego „tu i teraz”, bez wzięcia pod uwagę drogi, jaką przeszedł pacjent do momentu, w którym rozpoczęto obserwację. Doskonałą ilustracją tego zjawiska jest znany z diabetologii *legacy effect*, czyli wpływ wyrównania cukrzycy w przeszłości na przyszłe losy chorego, niezależny od wyrównania metabolicznego tej choroby od momentu rozpoczęcia obserwacji prospektywnej.

Dla podkreślenia związków pomiędzy zapaleniem a hipoalbuminemią autorzy zaproponowali posługiwanie się wskaźnikiem CAR (CRP-to-albumin ratio; CRP w mg/l, albumina w g/l, CAR w mg CRP na 1 g albuminy). W ten sposób uwzględnia się kluczowy wpływ CRP, a ściślej procesów zapalnych, jakie ten wskaźnik reprezentuje, na stężenie albuminy w osoczu. W jednej z publikacji analizujących wpływ CAR na rokowanie wartość tego parametru zawierała się w przedziale 0,007–9,967 mg/g, przy średniej wartości 0,42 mg/g. Jak można byłoby oczekiwać, znając uwarunkowania kształtujące każdą ze składowych z osobna, wartość CAR rosła wraz ze wzrostem stopnia obciążenia współchorobowością sercowo-naczyniową, wiekiem, BMI, stężeniem ferrytyny i stosunku neutrofilów do limfocytów oraz spadkiem stężenia hemoglobiny. W analizie wieloczynnikowej wartości CAR w trzecim tercylu ($> 0,227$ mg/g) wiązały się z podwojeniem ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny w stosunku

do pierwszego tercyla (wartości $< 0,082$ mg/g) w grupie 1011 pacjentów rozpoczynających DO w Chinach. Niezależna wartość rokownicza była tym istotniejsza, że dotyczyła populacji nieporównanie młodszej niż te, które leczymy DO w Europie lub Ameryce Północnej (średni wiek $49,1 \pm 14,2$ lat) [13].

CZY I JAK DIALIZOWAĆ OTRZEWNOWO CHOREGO Z HIPOALBUMINEMIĄ?

W bogatej literaturze tematu można znaleźć publikacje, które wprost odpowiadają na pierwszą część pytania zadanego w tytule niniejszego artykułu. Autorzy pracy z Peritoneal Dialysis International z roku 2019 postawili sobie za cel porównanie losów chorych leczonych DO lub HD, u których stężenie albuminy w osoczu na początku dializoterapii wynosiło mniej niż 2,5 g/dl. Analizą objęto chorych rozpoczynających DO lub HD w okresie 6 lat (2010–2015), zidentyfikowanych w bazieUSRDS. Pierwsza ciekawa informacja to skala zjawiska: otóż wśród 395 656 chorych rozpoczynających dializy w tym okresie aż 19,9% miało stężenie albuminy poniżej 2,5 g/dl. Informacja ta jest — w poczuciu autora niniejszego opracowania — bardzo doniosła. Jeżeli, jak zgodzono się powyżej, niskie stężenie albuminy jest uznanym czynnikiem ryzyka niepomyślnego rokowania i zgonu, to fakt, że co piąty pacjent rozpoczynający terapię nerkozastępczą cechuje się głęboką hipoalbuminemią, musi napawać pesymizmem. Nawet zakładając, że pomiędzy krajami i regionami zachodzą znaczne różnice w nasileniu czynników ryzyka, można przyjąć, że problem w podobnej skali może dotyczyć także pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze w Polsce.

Jak w większości tego typu porównań pochodzących z USA, pacjenci DO, także z głęboką hipoalbuminemią, byli „uprzywilejowani” w stosunku do chorych HD: częściej należeli do rasy kaukaskiej, byli młodszy, lepiej wykształceni, częściej posiadali zatrudnienie i w mniejszym stopniu byli obciążeni chorobami towarzyszącymi. Śmiertelność chorych DO wyniosła 12/100 pacjentów w ciągu roku w grupie DO i 17,3/100 pacjentów w ciągu roku w grupie HD ($p < 0,001$), co nie dziwi, biorąc pod uwagę powyższe różnice (ryzyko zgonu niższe aż o 18%). Przeprowadzenie analizy po pełnej korekcie do różnic w wyjściowej charakterystyce obu populacji wskazało, że korzyść wynikająca z wyboru DO została zachowana — ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny w DO vs HD było o 11% niższe, a w przypadku

▶▶ Pacjenci z albuminemią < 4,0 g/dl wybierający DO mają lepsze rokowanie, niż gdyby wybrali HD ◀◀

▶▶ Standardowe metody oznaczania albuminy w osoczu nie wykrywają albuminy zmodyfikowanej, w tym zwłaszcza poddanej procesom oksydacji i glikacji. Ta frakcja albuminy niewidocznej dla rutynowych technik laboratoryjnych może nie spełniać swoich funkcji fizjologicznych, a w zamian wywierać efekty toksyczne na komórki i tkanki ◀◀

zgonów sercowo-naczyniowych o 28% niższe (bez różnic w zgonach z przyczyn infekcyjnych i nowotworowych) [14]. Publikacja ta odtwarza wyniki wcześniejszej pracy, także pochodzącej z USA, w której stwierdzono, że pacjenci z albuminemią < 4,0 g/dl wybierający DO mają lepsze rokowanie, niż gdyby wybrali HD. W poprzedniej analizie, przeprowadzonej w latach 2000–2006, najniższe wartości albuminy definiowano jako < 3,5 g/dl, nie wyróżniając chorych z albuminemią < 2,5 g/dl [15].

O ile odpowiedź na pytanie „czy?” nie wydaje się trudna w kontekście przedstawionych powyżej danych z literatury, o tyle na pytanie „jak?” nie można chyba odpowiedzieć w sposób, który byłby czymś więcej niż spekulacją. Wydaje się, że pacjenci z hipoalbuminemią powinni być dializowani standardowo, z bardzo uważnym monitorowaniem w kierunku przedyskutowanych powyżej przyczyn niskiego stężenia albuminy w osoczu, a zwłaszcza trendów spadkowych tego parametru. Identyfikacja możliwych przyczyn tego stanu powinna być przedmiotem interwencji zarówno związanych z przepisem samej dializy, jak i wielospecjalistycznego leczenia przyczynowego.

ALBUMINA W DO: CZY TYLKO BIOMARKER, CZY TAKŻE EFEKTOR USZKODZENIA?

Postawione powyżej pytanie jest niezwykle interesujące w odniesieniu do wielu analizowanych współcześnie biomarkerów. Większości substancji określanych jako biochemiczne predyktory rokowania można bowiem przypisać cały szereg konkretnych efektów — korzystnych, czyli ochronnych, albo niekorzystnych, czyli uszkadzających lub toksycznych — na konkretne komórki, tkanki i narządy. Zależność taka dotyczy, w przypadku pacjentów dializowanych, na przykład cytokin prozapalnych, toksyn mocznicowych, z siarczanem indoksyłu na czele, fosfatony FGF23, niedoboru klotho i wielu innych. Albuminuria w cukrzycy, nadciśnieniu tętniczym lub preeklampsji jest przede wszystkim wskaźnikiem systemowego uszkodzenia śród-błonka oraz nieprawidłowej struktury i funkcji kłębuszka nerkowego. Można jej jednak przypisać pewne role „efektorowe”: nadmiar albuminy docierającej do cewek nerkowych uszkadza je, sprzyjając rozwojowi PChN. Czy albuminie w DO, a ściślej jej niedoborowi, można przypisać taki właśnie sprawczy wpływ na uszkodzenie tkanek i narządów?

Prób odpowiedzi na to pytanie można szukać między innymi w publikacjach Hasana i wsp., którzy za pomocą zaawansowanych

technik laboratoryjnych wykazali, że przynajmniej częściowo hipoalbuminemia stwierdzana u pacjentów DO ma charakter „rzekomy” — standardowe metody oznaczania albuminy w osoczu nie wykrywają bowiem albuminy zmodyfikowanej, w tym zwłaszcza poddanej procesom oksydacji i glikacji. Ta frakcja albuminy niewidocznej dla rutynowych technik laboratoryjnych może nie spełniać swoich funkcji fizjologicznych, a w zamian wywierać efekty toksyczne na komórki i tkanki [16, 17]. Ta niezwykle efektowna koncepcja wymaga znacznie lepszego udokumentowania u pacjentów DO, ale literatura z obszaru medycyny eksperymentalnej dostarcza wielu dowodów na toksyczne, głównie prozapalne, uszkadzające śród-błonek i proaterogenne, działanie zmodyfikowanych cząsteczek albuminy. Biorąc pod uwagę doskonale poznane efekty nefrotoksyczne zmodyfikowanych białek, być może w ten właśnie sposób można wytłumaczyć zależność pomiędzy hipoalbuminemią i tempem utraty resztkowej czynności nerek u pacjentów DO. Jak wykazali japońscy autorzy, redukcja stężenia albuminy w osoczu na początku obserwacji o 1 g/dl zwiększa ryzyko utraty diurezy resztkowej ponad trzykrotnie, także po skorygowaniu do takich „klasycznych” czynników ryzyka tej utraty, jak: stosowanie ikodekstryny, stężenie CRP, wielkość białkomoczu czy typ transportu przeotrzewnowego. Autorzy wskazują na rolę albuminy w ochronie przed stresem oksydacyjnym oraz w zmniejszeniu nefrotoksyczności fosforanów jako możliwych mechanizmów tłumaczących związek hipoalbuminemii z tempem utraty diurezy resztkowej w DO [18].

PODSUMOWANIE

Pomiar stężenia albuminy w osoczu to prosty i dostępny wskaźnik pozwalający na ocenę... No właśnie czego? Jest na pewno dobrym wskaźnikiem rokowniczym, zwłaszcza jeżeli obserwuje się trendy w jej stężeniu. Wartość predykcja dotyczy zarówno ryzyka powikłań infekcyjnych, jak i sercowo-naczyniowych, a także zgonu wywołanego chorobami serca i naczyń oraz niezależnie od przyczyny. Trendy spadkowe w stężeniu albuminy przepowiadają także skrócenie czasu korzystania z dializy otrzewnowej jako metody leczenia nerkozastępczego, (tak zwane przeżycie techniki). Nie jest jednak łatwo zinterpretować podłoże zmian w stężeniu tego parametru bez szerokiego kontekstu klinicznego i szeregu dodatkowych badań laboratoryjnych. Jeden

z autorów użył w odniesieniu do stężenia albuminy ciekawego terminu znanego z obszaru medycyny ratunkowej, a mianowicie triage [2]. Wysoka, stabilna lub rosnąca albumina zapewnia nas o dobrym stanie klinicznym pacjenta i braku doraźnych zagrożeń dla jego stanu zdrowia, przez analogię do działań na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR) — pacjent nie wymaga doraźnych działań, jest

stabilny; niska, a zwłaszcza spadająca, przenosi go do grupy ryzyka i skłania do podjęcia działań diagnostycznych i w konsekwencji terapeutycznych, których celem nie jest oczywiście wzrost stężenia albuminy, ale wyeliminowanie przyczyn, dla których obserwuje się jego spadek — przez analogię do medycyny ratunkowej pacjent jest zagrożony i wymaga wzmożonej uwagi.

STRESZCZENIE

Niskie stężenie albuminy w osoczu jest uniwersalnym predyktorem złego rokowania podczas leczenia nerkozastępczego — zarówno w dializie otrzewnowej (DO), jak i hemodializie (HD). Hipoalbuminemia może wynikać z wielu procesów patologicznych, na które narażeni są pacjenci dializowani. Najważniejsze to upośledzony stan odżywienia, nasilony katabolizm, upośledzona synteza, wzmożona utrata — w tym także do dializatu w DO — oraz przewodnienie. Procesy te współistnieją ze sobą i negatywny wpływ hipoalbuminemii na roko-

wanie najpewniej wynika z ich współistnienia, w różnych proporcjach. Aktualny stan wiedzy nie pozwala uznać hipoalbuminemii za przeciwwskazanie do leczenia DO. Parametr ten powinien być jednak monitorowany, a trend spadkowy w stężeniu albuminy w osoczu winien — niezależnie od metody dializy — skłaniać do identyfikacji przyczyny tego zjawiska oraz odpowiednich interwencji terapeutycznych.

Forum Nefrol 2020, tom 13, nr 4, 177–183

Słowa kluczowe: albumina, hipoalbuminemia, dializa otrzewnowa, hemodializa, rokowanie, śmiertelność, chorobowość

1. Rippe B., Oberg C.M. Albumin Turnover in Peritoneal and Hemodialysis. *Semin. Dial.* 2016; 29: 458–462.
2. Guest S. Hypoalbuminemia in peritoneal dialysis patients. *Adv. Perit. Dial.* 2013; 29: 55–60.
3. Yu Z., Tan B.K., Dainty S. i wsp. Hypoalbuminaemia, systemic albumin leak and endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 4437–4445.
4. Joshi U., Guo Q., Yi C. i wsp. Clinical outcomes in elderly patients on chronic peritoneal dialysis: a retrospective study from a single center in China. *Perit. Dial. Int.* 2014; 34: 299–307.
5. Gulati S., Stephens D., Balfe J.A. i wsp. Children with hypoalbuminemia on continuous peritoneal dialysis are at risk for technique failure. *Kidney Int.* 200; 59: 2361–2367.
6. de Mutsert R., Grootendorst D.C., Indemans F. i wsp. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J. Renal Nutr.* 2009; 19: 127–135.
7. Shioya M., Yoshida T., Kasai K. i wsp. Inflammatory factors for hypoalbuminemia in Japanese peritoneal dialysis patients. *Nephrology* 2013; 18: 539–544.
8. Balafa O., Halbesma N., Struijk D.G. i wsp. Peritoneal albumin and protein losses do not predict outcome in peritoneal dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 561–566.
9. Jones C.H., Newstead C.G., Wills E.J. i wsp. Serum albumin and survival in CAPD patients: the implications of concentration trends over time. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 554–558.
10. Chen J.B., Cheng B.C., Yang C.H. i wsp. An association between time-varying serum albumin level and the mortality rate in maintenance haemodialysis patients: a five-year clinical cohort study. *BMC Nephrol.* 2016; 17: 117.
11. Hao N., Cheng B.C., Yang H.T. i wsp. Time-varying serum albumin levels and all-cause mortality in prevalent peritoneal dialysis patients: a 5-year observational study. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 254.
12. Noppakun K., Kasemset T., Wongsawad U. i wsp. Thai Renal Outcomes Research (THOR) Investigators. Changes in serum albumin concentrations during transition to dialysis and subsequent risk of peritonitis after peritoneal dialysis initiation: a retrospective cohort study. *J. Nephrol.* 2020; w druku.
13. Liu S., Qiu P., Luo L. i wsp. Serum C-reactive protein to albumin ratio and mortality associated with peritoneal dialysis. *Ren. Fail.* 2020; 42: 600–606.
14. Singh T., Astor B.C., Waheed S. End-Stage Renal Disease Patients with Low Serum Albumin: Is Peritoneal Dialysis an Option? *Perit. Dial. Int.* 2019; 39: 562–567.
15. Mehrotra R., Duong U., Jiwakanon S. i wsp. Serum albumin as a predictor of mortality in peritoneal dialysis: comparisons with hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 418–428.
16. Hasan K., Hassan F., Michelis R. The relationship between oxidized serum albumin and blood pressure in hypoalbuminemic peritoneal dialysis patients. *Clin. Exp. Hypertens.* 2017; 39: 416–420.
17. Hassan K., Kristal B., Hassan F. i wsp. 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.
18. Yamada S., Kawai Y., Tsuneyoshi S. i wsp. Lower Serum Albumin Level Is Associated With an Increased Risk for Loss of Residual Kidney Function in Patients Receiving Peritoneal Dialysis. *Ther. Apher. Dial.* 2020; 24: 72–80.

Piśmiennictwo