

Vliv příjmu soli a bílkovin na polyurii u pacientů léčených inhibitory vazopresinových V_2 receptorů

Geertsema P, Koorevaar IW, Ipema KJR, et al. Effects of salt and protein intake on polyuria in V2RA-treated ADPKD patients.

Nephrol Dial Transplant 2024;39:707–716.

KLÍČOVÁ SLOVA: dieta – polycystóza – progrese – vazopresin

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je nejčastějším dědičným onemocněním ledvin, s prevalencí v populaci 1 : 1 000. Jedná se o čtvrtou nejčastější příčinu chronického selhání ledvin, nemocní s ADPKD tvoří 8–10 % pacientů s chronickým renálním selháním. Průměrný věk, kdy dojde k selhání ledvin, je 58 let. U pacientů s předpokládanou rychlou progresí onemocnění je možné zahájení léčby ADPKD tolvaptanem, jehož nejčastějším nežádoucím účinkem je extrémní polyurie a nykturie. Nejvíce se na vylučování osmoticky aktivních látek podílejí metabolity příjmu bílkovin a soli a jejich následné vylučování s vodou.

Jednalo se o prospektivní randomizovanou, dvojité zaslepenou studii v Nizozemsku. Do studie byli vybráni pacienti starší 18 let s glomerulární filtrací dle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) vyšší než 0,5 ml/min/1,73 m². Pacienti museli užívat nejvýše tolerovatelnou dávku tolvaptanu, mít dobře kompenzovaný krevní tlak a nesměli užívat diuretika, antagonisty mineralokortikoidních receptorů, glifloziny, kortikosteroidy. Před screeningem do studie byla s pacienty individuálně diskutována dietní opatření, snížený příjem bílkovin (0,8 g proteinu/kg hmotnosti) a příjem soli 6 g denně. Poté pacienti prováděli sběr moči dvakrát za 24 hodin ke zjištění, zda dodržovali dietní opatření během dvou týdnů. Další dva týdny užívali všichni pacienti kapsle s běžným příjmem proteinu a soli (40 g proteinu a 6 g soli) za kontroly odpadů v moči. Po dvou týdnech byli pacienti randomizováni do čtyř skupin – s nízkým příjmem soli a proteinu (obě kapsle placebo), jen s nízkým příjmem soli, jen s nízkým příjmem proteinu a poslední skupina s běžným příjmem soli a proteinu. Stejně dávkování užívali pacienti dva týdny v každé skupině (dohromady

osm týdnů). Celkem bylo zařazeno 12 pacientů s ADPKD (49 ± 8 let, 25 % muži), průměrná doba užívání tolvaptanu byla 4,7 ± 3,7 roku. Na konci dvou týdnů sledování byl proveden 24hodinový sběr moči, odběr biochemie i kopeptinu, změřen krevní tlak, změřena glomerulární filtrace s iohexolem (mGFR). Dále byla sledována osmolalita plazmy, moči, clearance volné vody a N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP).

Vstupně byl u pacientů zjištěn příjem soli 10,8 ± 1,3 g/24 h a příjem bílkovin 1,2 ± 0,2 g/kg/24 h. V případě skupiny s nízkým příjmem sodíku byl zaznamenán pokles příjmu soli o 4,9 g/24 h a ve skupině s nízkým příjmem bílkovin byl zachycen pokles o 0,4 g/kg/24 h bílkovin oproti vstupnímu příjmu. Objem moči byl vstupně 5,9 ± 1,2 l denně, u pacientů s nízkým příjmem soli i bílkovin klesl objem moči na 5,2 ± 1,1 l (–11 %, $p = 0,004$). U pacientů pouze s nízkým příjmem soli klesl výdej moči na 5,4 ± 0,9 l (–8 %, $p = 0,04$). U pacientů s nízkým příjmem soli i bílkovin klesla významně i koncentrace kopeptinu (stabilní prekursor vazopresinu), významněji ve skupině s nízkým příjmem soli než ve skupině pouze s nízkým příjmem bílkovin. Hodnota mGFR byla nejnižší ve skupině s nízkým příjmem soli a bílkovin, krevní tlak se během studie nezměnil. Plazmatická osmolalita klesla pouze u pacientů s nízkým příjmem bílkovin i soli – v průměru o 10 mOsm/kg, 24h osmolalita moči klesla nejvýznamněji u pacientů s nízkým příjmem soli i bílkovin. U této skupiny byla i nejvyšší volná clearance vody. Hodnota NT-proBNP významně poklesla u pacientů s nízkým příjmem soli. Při vyplňování dotazníku stran polyurie a kvality života si na polyurii nejméně stěžovali pacienti s nízkým příjmem soli i bílkovin, kvalita života za tak krátkou dobu nebyla ovlivněna. Při subanalýze došlo k největšímu poklesu polyurie u šesti pacientů, kteří již

vstupně měli nejnižší osmolalitu moči (140 ± 19 mOsm/kg) a velkou polyurií ($6,9 \pm 0,8$ litru moči). U těchto pacientů v případě nízkého příjmu soli a bílkovin došlo k poklesu objemu moči o 1,1 litru za den ($-15,8\%$), zatímco u šesti pacientů s nejvyšší vstupní osmolalitou moči (203 ± 31 mOsm/kg) došlo k poklesu jen o 0,4 litru za den ($-7,8\%$).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Tolvaptan je nyní jediným dostupným lékem, který u pacientů s ADPKD zpomaluje pokles renální funkce o 26–34 %. Jeho účinek spočívá v kompetitivní inhibici vazopresinových V_2 receptorů a tím vede k inhibici migrace akvaporinu 2 k apikální membráně hlavních buněk distálního sběrného kanálku, což zabraňuje resorpci vody. Patofyziologie je tedy obdobná jako u nefrogenního diabetes insipidus.

Polyurie a nykturie představují nejčastější nežádoucí působení, pro které je tolvaptan vysazován. Vstupní polyurie u pacientů léčených tolvaptanem v průměru čtyři roky v této studii dosahovala $5,9 \pm 1,2$ l denně, podobně jako u 27 pacientů léčených tolvaptanem v další studii.¹ U našich pacientů bývá vstupně polyurie 6–12 litrů moči denně, po šesti měsících klesá na 5–6 litrů denně. Velkým problémem bývá hlavně nykturie, kdy vstupně pacienti močí 6–8krát za noc, po čtyřech měsících většinou třikrát za noc; 10 % pacientů s ADPKD pro tyto nežádoucí účinky odstupuje od léčby tolvaptanem.

Exkrece osmoticky aktivních látek močí je doprovázena vylučováním vody, která nemůže být při léčbě tolvaptanem resorbována. U pacientů s diabetes insipidus vedl pokles příjmu osmoticky aktivních látek (-724 mOsm/24 h) ke snížení objemu moči o 3,7 l/24 h.² V této studii pokles příjmu osmoticky aktivních látek vedl k poklesu objemu moči pouze o 0,7 l/24 h. Jedním z vysvětlení je velký příjem tekutin u pacientů s ADPKD, kteří již byli přes čtyři roky léčeni tolvaptanem. Dalším možným vysvětlením je, že u pacientů na tolvaptanu nedochází ke kompletní inhibici aktivity vazopresinu a polycystické ledviny jsou schopny

Závěrem této studie bylo, že snížený příjem bílkovin a soli mírně snižuje polyurii. K významnému snížení polyurie dochází především u pacientů s nízkou osmolalitou moči při léčbě tolvaptanem. Dále nízkosodíková dieta snížením koncentrace kopeptinu zvyšuje ochranu ledvin při léčbě tolvaptanem.

mírně moč koncentrovat. To by vysvětlovalo i to, že u pacientů s nízkou osmolalitou moči na tolvaptanu, a tedy s větší bloádou vazopresinu pak po redukcí příjmu soli a bílkovin došlo k významnějšímu poklesu objemu moči ($15,8\%$ versus $7,6\%$).

Po zablokování vazopresinových V_2 receptorů dochází zpětnovazebně ke zvýšení koncentrace vazopresinu, a tedy i kopeptinu, což bylo zjištěno i v této studii. Zvýšená koncentrace vazopresinu u ADPKD pozitivně koreluje s růstem polycystických ledvin a s poklesem glomerulární filtrace.³ Sekrece vazopresinu z neurohypofýzy se zvyšuje při zvýšení plazmatické osmolality. Při nízkoproteinové dietě klesá plazmatická osmolalita a následně koncentrace kopeptinu. Při omezení příjmu soli nebyl zjištěn pokles plazmatické osmolality, ale koncentrace kopeptinu významně poklesla. Koncentrace soli pravděpodobně přímo působí na osmoreceptory v hypotalamu. Snížený příjem soli by tedy mohl snížením koncentrace vazopresinu zvyšovat působení tolvaptanu.

Jednalo se sice o kratší studii s malým počtem pacientů, byla zde ale analyzována řada parametrů, měřena glomerulární filtrace a monitorovány dietní intervence. Závěrem lze tedy doporučit u pacientů s ADPKD léčených tolvaptanem snížený příjem bílkovin a především soli. Hlavně u mladších pacientů se zachovanou renální funkcí a velkou polyurií, nízkou močovou osmolalitou by snížený příjem bílkovin a hlavně soli mohl pomoci ke snížení polyurie, což by zlepšilo toleranci léčby tolvaptanem. Pokles koncentrace vazopresinu v séru při nízkém příjmu soli by dále mohl zlepšit prognózu těchto pacientů.

LITERATURA

1. Boertien WE, Meijer E, De Jong PE, et al. Short-term effects of tolvaptan in individuals with autosomal dominant polycystic kidney disease at various levels of kidney function. *Am J Kidney Dis* 2015;65:833–841.
2. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:576–588.
3. Gansevoort RT, van Gastel MDA, Chapman AB, et al. Plasma copeptin levels predict disease progression and tolvaptan efficacy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2019;96:159–169.