

Dietoterapie v konzervativní léčbě chronické renální insuficience (CKD 4–5) u seniorů

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Souhrn

V posledních desetiletích se významně zvýšil počet nemocných ve vysokých věkových kategoriích se selháním funkce ledvin. Jejich biologický věk s dalšími orgánovými komplikacemi neumožňuje transplantaci ledviny, ale často ani dlouhodobou léčbu v dialyzačním programu. V posledních letech se objevily studie o úspěšné dlouhodobé konzervativní léčbě seniorů podáváním modifikovaných nízkobílkovinných diet doplněných ketoanalogy esenciálních aminokyselin. I když dosud chybějí větší randomizované prospektivní studie, i dle našich zkušeností ze studie CEKAD lze úspěšně konzervativně postupovat u stabilizovaných nemocných až do hodnot glomerulární filtrace 0,1–0,2 ml/s.

Nárůst počtu seniorů se selháním ledvin

Věk populace se celosvětově zvyšuje. Předpokládá se, že v letech 2010–2050 budou lidé ve věku 65 let a starší tvořit 7,7–16,2 % světové populace, a v tzv. rozvinutých zemích to bude dokonce 15,9–26,1 %. Významný vzestup se očekává především v populaci 80letých a starších, a to o 1,6–4,4 % celosvětově, či dokonce o 4,3–9,4 % v rozvinutých zemích. I když bude tato generace heterogenní, řada seniorů bude trpět podobnými onemocněními ovlivňujícími metabolický stav organismu, a tudíž vyžadujícími speciální péči (Darmon et al., 2010).

V současné době v rozvinutých zemích světa více než polovina nemocných v dlouhodobém dialyzačním programu přesahuje věk 65 let a rychle přibývá pacientů ve věkové kategorii stáří, tj. nad 75 let. Přes rozvoj dialyzačních technologií a transplantačního programu proto přibývá nemocných, u nichž biologický věk s dalším orgánovým poškozením neumožňuje úspěšnou transplantaci ledviny, ale často ani dlouhodobou léčbu v dialyzačním programu. Při četných orgánových komorbiditách a při použití současných technologií dialyzační léčby je jejich prognóza špatná. Vážné i kompartment sociálních služeb a celková kvalita života klesá (Fouque et al., 2006).

Alternativa konzervativní léčby chronické renální insuficience dietoterapií

V posledních pěti letech se objevily studie publikované v renomovaných časopisech o úspěšné dlouhodobé konzervativní léčbě nemocných s CKD starších než 80 let s podáváním modifikovaných nízkobílkovinných diet doplněných ketoanalogy esenciálních aminokyselin (Brunori et al., 2007; Misra et al., 2008; Brunori et al., 2008). Cílem prospektivních randomizovaných studií bylo porovnat výsledky přežívání nemocných a jejich životního komfortu při hemodialyzační léčbě započaté ve vysokém věku či dlouhodobém dietním režimu při nízké hodnotě glomerulární filtrace (měřené standardním výpočtem MDRD s více proměnnými a korigovanou clearance kreatininu se sledovaným sběrem moči) kolem 10 ml/min (0,17 ml/s/1,73 m²). Výsledky přežívání seniorů se statisticky signifikantně nelišily a příčiny úmrtí byly převážně kardiovaskulární. Při dotazníkovém hodnocení (Subjective Global Assessment Scoring Sheet) byla prokázána dobrá metabolická kompenzace, complian-

ce a adherence k dietě i lepší psychická tolerance méně náročné metody dietoterapie. U všech nemocných byla nutná asistence nutriční terapeutky a úprava až individualizace dietního programu s ohledem na dentici, digesti a apetenci seniorů. To vše bylo řešeno ambulantně. V neposlední řadě byla výhodná i ekonomická kalkulace, která z hlediska pojišťovny prokazovala i při doplňkové nutriční substituci včetně ketoanalog esenciálních aminokyselin kolem 10–15 % nákladů pravidelné dlouhodobé dialyzační léčby v cyklu třikrát týdně.

Z hlediska patofyziologického je třeba vzít v úvahu skutečnost, že ve stáří fyziologicky klesá hodnota glomerulární filtrace, která u seniorů vysokých věkových kategorií dosahuje asi poloviční úrovně glomerulární filtrace ve věku 20–30 let (Schück, 1984). Uvedená hodnota 10 ml/min (0,17 ml/s) je pro seniora ve věku kolem 80 let v průměru až dvakrát vyšší ve srovnání s touto hodnotou u pacienta dvacetiletého. Navíc, procesy snížení renální funkce probíhají ve vysokém věku většinou pozvolně a také potřeba denní fyzické aktivity klesá. Snížená hodnota glomerulární filtrace proto musí být jednoznačně vztažena k věku pacientů. K podpoře alternativy konzervativní léčby chronické renální insuficience přispívají i současné studie deklarující, že pozdější zahájení dialýzy u seniorů může prodloužit období kompenzace při konzervativní léčbě v predialýze a celkově prodloužit dobu aktivního života těchto nemocných (Bellizzi et al., 2007). Současně často užívané výpočtové hodnocení glomerulární filtrace pomocí MDRD je u seniorů zatíženo značnou chybou, danou sníženou sérovou koncentrací kreatininu při úbytku svalové hmoty (Nesins et al., 2008). Jsou také přítomny další změny elektrolytového a vodního metabolismu, které jsou charakteristické pro vyšší seniorský věk.

Je možné zahájit dialýzu u seniorů po předchozí dietoterapii a na jaké úrovni glomerulární filtrace?

Podle NKF-KDOQI by pravidelné dialyzační léčení mělo být zahájeno, jakmile glomerulární filtrace klesne pod 10,5 ml/min, což odpovídá hodnotě týdenního KtV/urea < 2. Tyto hodnoty mohou být i nižší za podmínky, že nemocní mají stabilizovanou tělesnou hmotnost bez známek otoků z retence tekutin, nejsou u nich přítomny známky dusíkového katabolismu ani uremického syndromu.

Evropská guidelines doporučují zahájení dialyzační léčby již při poklesu GF pod 15 ml/min nebo tehdy, jsou-li přítomny známky uremické symptomatologie, retence tekutin, dekompenzované hypertenze či progresivní malnutrice. V každém případě musí být dialýza zahájena nejpozději, když se hodnota GF blíží 6 ml/min (tj. 0,1 ml/s).

Jasný důkaz daný výsledky randomizovaných kontrolovaných studií však chybí. Propagátoři časného zahájení dialyzační léčby uvádějí jako jednu z výhod zlepšení stavu výživy, a tím pokles výskytu malnutrice, hospitalizační doby a mortality. Je však nepochybné, že správně vedená konzervativní léčba včetně dietoterapie u stabilizovaných nemocných k malnutrici v žádném případě nevede a vyšší příjem proteinů v dietě dialyzovaných

(a tím možnost anabolismu) je současně snižován dialyzačními ztrátami aminokyselin a prozánětlivým účinkem dialyzační membrány. Tím argumentují oponenti časné dialýzy, a navíc poukazují na prodloužení doby lepší kvality života v predialýze až o několik let.

Je totiž nepochybné, že zlepšení stavu těchto nemocných po zahájení dialyzačního léčení je dáno i vysokou reziduální renální funkcí, která by velmi často sama o sobě ještě postačovala k pokrytí metabolických a exkrečně-eliminačních potřeb organismu. Tento fenomén je patrný zvláště u starších jedinců a seniorů, kde v i několikaletém časovém horizontu mohou být výsledky konzervativní léčby a dialýzy srovnatelné (Stel et al., 2009).

Touto otázkou se zabývala i studie Aparicia a spol. (2000), který v souboru dlouhodobě nutričně intervenovaných nemocných vyššího věku sledoval jejich další životní prognózu a další komplikace při dialyzační léčbě. Prokázal, podobně jako v následné studii Chauveau a spol. (2003), že správně vedená dietoterapie stabilizuje metabolický stav nemocných a nevede k malnutrici. Nebyl prokázán ani úbytek svalové hmoty při dvouletém sledování pomocí DEXA. Není pochyb o tom, že správně indikovaná a správně vedená konzervativní léčba s dietoterapií může u seniorů i dlouhodobě předcházet event. dialyzační léčbě, a proto by měla být dle autorů (ale i našich dlouholetých zkušeností) vždy při dobré compliance užita jako první alternativa léčebného postupu. Navíc může významně pozitivně ovlivnit i reziduální renální funkci, jak prokázala studie Jianga a spol. (2009) u nemocných s peritoneální dialýzou.

Účinky dietní léčby, ovlivnění proteinurie

Je zřejmé, že příznivý účinek adekvátní redukce příjmu proteinů se i ve stáří odehrává ve více rovinách. První je vliv na progresi renální insuficience (Klahr, Harris, 1989), kdy významně závisí na základní diagnóze, již je nejčastěji nefroskleróza či diabetická nefropatie. Teorii ovlivnění hyperfiltrace u seniorů v tomto stadiu nelze vždy akceptovat, neboť řada nefronů bude již významně skleroticky změněna. Naproti tomu jsou známy studie, kdy podávání nízkobílkovinné diety ovlivnilo proteinurii, a to tím významněji, čím se snížilo zastoupení tukové tkáně v těle (Wang et al., 2008). Sami jsme prokázali, že úbytek viscerálního tuku u nemocných ve stadiu CKD 4 vedl ke snížení rizikového asymetrického dimethylargininu a intracelulárních mastných kyselin spojených s významným snížením proteinurie (Teplan et al., 2008 a 2009). Snížený příjem proteinů může ovlivnit proteinurii hemodynamickým účinkem (zmenšení vasodilatace vas afferens), ovlivněním endoteliální dysfunkce či metabolicko-transportním účinkem v proximálním renálním tubulu. Z aminokyselin byla největší „hyperfiltrační aktivita“ prokázána u fenylalaninu a tyrosinu, významně se uplatňovala u tryptofanu, threoninu, methioninu, lysinu a histidinu, zatímco rozvětvené aminokyseliny leucin, isoleucin, valin se uplatňovaly minimálně. Tento náález má značný význam při sestavování suplementačních směsí aminokyselin k nízkobílkovinným dietám. Předpokládá se, že na mechanismu hyperfiltrace se významně uplatňuje glukagon (Mitch, 2005).

Metabolické studie opakovaně ukazují, že pro dlouhodobou dietní léčbu nemocných v chronické renální insuficienci je nutno zajistit denní příjem bílkovin minimálně kolem 0,6 g/kg/den s vysokým zastoupením bílkovin s vysokou biologickou hodnotou (Toigo et al., 2000). Pojem biologická hodnota bílkovin vyjadřuje podíl, v jakém je použitá bílkovina využita pro syntézu tkáňových proteinů. Biologická hodnota je tedy úměrná poměru esenciálních a neesenciálních aminokyselin. Zároveň musejí být přítomny

všechny nezbytné esenciální bílkoviny a koncentrace každé esenciální aminokyseliny musejí odpovídat její minimální denní potřebě. Minimální denní potřeba esenciálních aminokyselin byla stanovena pro zdravé osoby a z tohoto schématu vycházejí suplementační přípravky esenciálních aminokyselin a jejich ketoanalog (přípravek Ketosteril).

Velikost dávky ketoanalogu a esenciálních aminokyselin je závislá na bílkovinném složení diety, hmotnosti nemocného a jeho nutričním stavu. Pro neselektivní nízkobílkovinnou dietu obsahující 0,6 g bílkovin/kg/den se udává dávka 0,1–0,2 g aminokyselin/kg/den. Minimální dávka nezbytná k udržení dusíkové rovnováhy při naší dietě činila 4,8 g/den (přípravek Ketosteril).

Naše zkušenosti v dietoterapii u seniorů (reanalýza studie CEKAD)

V našich předchozích studiích s více než 3 000 nemocných bylo prokázáno, že starší nemocní mohou velmi dobře tolerovat nízkobílkovinnou dietu (NBD) doplněnou ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA), která pomáhá dlouhodobě stabilizovat metabolický stav nemocných. Navíc, při většinou dobré compliance je riziko skryté malnutrice nízké (Teplan, 2005).

V prospektivní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii CEKAD (Central European Keto Amino Acid Diet) bylo sledováno po dobu tří let celkem 300 nemocných ve stadiu CKD 3–4, diabetiků a nediabetiků, z čehož 100 nemocných bylo z ČR. Průměrný věk souboru činil 62 ± 6 roků.

Cílem zhodnocení byla reanalýza dat s ohledem na věkové složení. Soubor byl rozdělen na skupinu I (nemocní ≥ 65 let) a skupinu II, kontrolní (nemocní < 65 let). Obě skupiny měly srovnatelnou vstupní úroveň GF 0,57–0,71 ($\pm 0,32$) ml/s. Při tříletém sledování jsme u skupiny I prokázali signifikantně vyšší pokles proteinurie a snížení TK ve srovnání s kontrolní skupinou II ($p < 0,025$). Bylo zachyceno i zpomalení progresu GF měřené C_{kr} a úprava parametrů sacharidového a lipidového metabolismu ($p < 0,05$). Compliance nemocných byla dobrá a adherence k dietě přesahovala 80 % ($p < 0,02$).

U sledovaných seniorů bylo při standardní nutriční kontrole dlouhodobé podávání nízkobílkovinné diety s ketoanalogy bezpečné a účinné, představující tak alternativní léčebný postup u nemocných vyšších věkových kategorií se špatnou perspektivou na dialyzační léčbě (Teplan et al., 2011).

Literatura

- Aparicio M, Chauveau P, De Précigout V, et al. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by supplemented very low-protein diet. *J Am Soc Nephrol* 2000;12:708–711.
- Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, et al. Very low-protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:245–251.
- Brunori G. Efficacy and safety of very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: A prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:569–580.
- Brunori G. How manage elderly patients with chronic renal failure: conservative management versus dialysis. *Blood Purif* 2008;26:36–40.
- Darmon P, Kaiser JM, Bauer JM, et al. Restrictive diet in the elderly: Never say never again. *Clin Nutr* 2010;29:170–174.
- Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD 001892.
- Chauveau P, Vendrely B, Haggan WE, et al. Body composition of patients on a very low-protein diet. Two-year survey with DEXA. *J Ren Nutr* 2003;13:282–287.
- Jiang N, Quian J, Sun W, et al. Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with low-protein diet supplemented with ketoacids: A prospective, randomized trial. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:2551–2558.
- Klahr S, Harris K. Adaptation of remnant nephrons. In: Giovannetti S (ed). *Nutritional treatment of chronic renal failure*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1989, s. 21–28.
- Misra M, Nolph K. Efficacy and safety of very-low-protein diet in the elderly: What are the options? *Am J Kidney Dis* 2008;51:530–531.

Mitch WE. Beneficial response to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;(Suppl 94):133–135.

Nesins M, Bright M. Cockcroft-Gault formula for diagnosis moderate kidney failure. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:774–776.

Schück O. Examination of kidney function. Hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1984, s. 218–227.

Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:3175–3182.

Teplan V, Schück O, Racek J, et al. Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of low-protein diet supplemented with keto-amino acids: A randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:478–485.

Teplan V. Effect of keto acids on asymmetric dimethylarginine, muscle, and fat tissue in chronic kidney disease and after kidney transplantation. *J Ren Nutr* 2009;19:27–29.

Teplan V. Keto/amino acids in the treatment of chronic kidney disease patients: 30 years experience in 3,000 patients. *Am J Nephrol* 2005;25(Suppl 1):8–10.

Teplan V, Schück O, Malý J, et al. Konzervativní léčení chronické renální insuficience (CKD 4–5) u seniorů. *Diabet Metab Endokrin Výž* 2011;14:37–43.

Toigo G, Aparicio M, Attman PO, et al. Consensus report: Expert Working Group report on nutrition in adults patients with renal insufficiency (part 1). *Clin Nutr* 2000;19:197–207.

Toigo G, Aparicio M, Attman PO, et al. Consensus report: Expert Working Group report on nutrition in adults patients with renal insufficiency (part 2). *Clin Nutr* 2000;19:281–291.

Wang Y, Chen X, Song Y, et al. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73:19–33.

Zakar G. Metabolic effects of branched-chain amino acids and keto acids: Mechanisms independent of protein intake? *J Ren Nutr* 2009;(Suppl 1):25–26.