

Paricalcitol snižuje proteinurii přímým působením na podocyty

De Zeeuw Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. Lancet 2010 doi: 10.1016/S0140-6736(10)61032-X.

He W, Kang YS, Dai C, et al. Blockade of Wnt/ β -catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. J Am Soc Nephrol 2011, doi:10.1681/ASN.2009121236.

Hlavním prediktorem progresu a rizika vývoje terminálního selhání ledvin je u pacientů s chronickým onemocněním ledvin proteinurie (de Zeeuw, 2008). Hlavním patogenetickým

mechanismem vedoucím k proteinurii je poškození podocytů. Donedávna bylo možno dosáhnout snížení proteinurie a zpomalení progresu chronické renální insuficience (jen ale asi o 20–30 %) pouze optimální kontrolou krevního tlaku a inhibicí systému renin-angiotensin-aldosteron (např. u diabetiků 2. typu – Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001). U většiny pacientů s chronickou renální insuficiencí se ale přes léčbu inhibitory ACE či blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany) vyvine terminální selhání ledvin, pokud dříve vzhledem ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku nezemřou.

Komentovaná propektivní randomizovaná dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie VITAL (de Zeeuw et al., 2010) sledovala vliv selektivního agonisty receptoru pro vitamin D paricalcitolu na proteinurii u pacientů s diabetem 2. typu.

Do studie bylo zařazeno celkem 281 pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií, která byla definována přítomností albuminurie vyjádřené jako poměr albumin/kreatinin v prvním ranním vzorku moči v rozmezí 11–339 mg/mmol a kalkulovanou glomerulární filtrací v rozmezí 15–90 ml/min/1,73 m². Pacienti museli být starší než 20 let a museli být léčeni stabilní dávkou inhibitoru ACE nebo sartanu alespoň tři měsíce před vstupem do studie. Sérová koncentrace PTH musela být v okamžiku randomizace 35–500 pg/ml a koncentrace kalcia musela být nižší než 2,45 mmol/l.

Při randomizaci byli pacienti stratifikováni dle vstupní kalkulované glomerulární filtrace (nižší a vyšší než 40 ml/min/1,73 m²) a dle vstupní albuminurie (nižší a vyšší než 113 mg/mmol). V rámci každé podskupiny byli pacienti randomizováni k léčbě 1 µg nebo 2 µg paricalcitolu nebo užívání placebo jednou denně. Pacienti byli dále sledováni 24 týdnů. Pokud krevní tlak při opakovaných kontrolách překročil 130/80 mm Hg, byla akcentována antihypertenzní medikace, dávky inhibitorů ACE a sartanů ale nebylo možno v průběhu studie měnit.

Primárním sledovaným parametrem byla procentuální změna geometrického průměru poměru albumin/kreatinin mezi vstupním a posledním měřením na konci týdenní doby sledování (po 24 týdnech). Průměrný věk pacientů byl 64 let, cca 70 % z nich bylo mužů, většina z nich (cca 70 %) byla bělošského původu, průměrná doba trvání diabetu byla 17 let, průměrný krevní tlak před vstupem do studie byl 142/73 mm Hg. Hypertenze byla přítomna u všech pacientů, cca 80 % pacientů mělo hyperlipidémii, 30 % ischemickou chorobu srdeční, 20 % ischemickou chorobu dolních končetin a cca 17 % chronické srdeční selhání. Střední poměr albumin/kreatinin byl 73 mg/mmol, což zhruba odpovídalo albuminurii 700 mg/24 h (28 % pacientů mělo mikroalbuminurii a 72 % pacientů mělo makroalbuminurii). Střední kalkulovaná glomerulární filtrace byla 37 ml/min/1,73 m². Střední sérová koncentrace parathormonu byla 70 pg/ml. Téměř polovina pacientů užívala sartan, asi čtvrtina inhibitor ACE a další čtvrtina kombinaci obou látek.

Změna geometrického průměru poměru albumin/kreatinin byla o 15 % větší u pacientů léčených paricalcitolem (oběma dávkami) než u pacientů na placebo, rozdíl byl větší u pacientů léčených 2 µg paricalcitolu (o 18 %) než u pacientů léčených jen 1 µg paricalcitolu (o 11 %). Při hodnocení změny geometrického průměru 24hodinové albuminurie nebyl rozdíl mezi placebem a dávkou 1 µg paricalcitolu statisticky významný, ale u pacientů léčených 2 µg paricalcitolu byl rozdíl proti placebo (28 %) vysoce statisticky významný. Pokles albuminurie u pacientů léčených 2 µg paricalcitolu ve srovnání s placebem (o 18 %) byl statisticky významný již po čtyřech týdnech léčby a zůstal významný v celém šestiměsíčním průběhu sledování. Pokles albuminurie byl u pacientů léčených 2 µg paricalcitolu provázen také mírným,

ale statisticky významným poklesem kalkulované glomerulární filtrace a systolického krevního tlaku. Pokles systolického krevního tlaku se ale na celkovém antiproteinurickém účinku paricalcitolu podílel maximálně 16 %. Albuminurie, kalkulovaná glomerulární filtrace a systolický krevní tlak se vrátily ke vstupním hodnotám 30 až 60 dní po vysazení paricalcitolu. U pacientů léčených 2 µg paricalcitolu také významně poklesla sérová koncentrace PTH (z 90 na 40 pg/ml). Pokles albuminurie negativně koreloval se sérovou koncentrací paricalcitolu. Vliv paricalcitolu na albuminurii byl významně vyšší u pacientů s vyšší močovou exkrecí sodíku (> 178 mmol/24 h), ale neměl žádný vztah k podávané dávce inhibitoru ACE nebo sartanu. Výskyt nežádoucích účinků (včetně hyperkalcémie) se nelišil mezi pacienty, kteří dostávali paricalcitol, a pacienty, kteří dostávali placebo. Ve skupině léčené 2 µg paricalcitolu byla tři úmrtí související pravděpodobně s komorbiditami pacientů, nikoli s léčbou paricalcitolem.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná prospektivní randomizovaná, placebem kontrolovaná studie tedy potvrdila antiproteinurický účinek paricalcitolu, který byl popsán již dříve, např. v rámci retrospektivního hodnocení bezpečnosti paricalcitolu (Agarwal et al., 2005) a také v menší randomizované kontrolované studii (Fishbane et al., 2009), kterou jsem komentoval v letošním druhém čísle Postgraduální nefrologie.

Hlavní mechanismus antiproteinurického účinku paricalcitolu není zatím zcela jasný, v úvahu připadá inhibice transkripce genu pro renin (Li et al., 2002), antiproliferativní i antifibrotický účinek a také přímý účinek paricalcitolu na podocyty (Kuhlmann et al., 2004), ve kterých zvyšuje expresi reninu a snižuje aktivitu NFκB. Velmi nedávno (He et al., 2011) byl popsán v modelu experimentálního nefrotického syndromu (adriamycinové nefropatie u potkanů) nový potenciálně velmi důležitý mechanismus renoprotektivního působení paricalcitolu. Paricalcitol inhibuje systém Wnt/β-catenin, který hraje důležitou roli v renální embryogenezi a patogenezi glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy. Paricalcitolem indukovaná inhibice systému Wnt/β-catenin zvyšuje expresi podocytárních genů (nefrinu, podocinu, WT1) a snižuje proteinurii a inhibuje infiltraci renálního intersticia monocyty/makrofágy, potlačuje tvorbu profibrogenních cytokinů TGFβ a CTGF a syntézu fibronektinu a kolagenu typu I a III. Antiproteinurický účinek paricalcitolu by proto měl být testován nejen u pacientů s diabetickou nefropatií, ale i primárními podocytopatiemi (fokálně segmentální glomerulosklerózou a membranózní nefropatií).

Antiproteinurický účinek paricalcitolu závisí na dávce, nastupuje rychle (maximálně během několika týdnů), trvá během celé doby podávání. Mírný pokles glomerulární filtrace (podobný časnému poklesu glomerulární filtrace po podání inhibitorů ACE) a systolického krevního tlaku vysvětluje jen malou část antiproteinurického účinku, který paricalcitol zřejmě vykonává přímým působením na ledviny (zejména na podocyty). Velmi cenné je, že je antiproteinurický účinek paricalcitolu aditivní k účinku inhibitorů ACE či sartanů, na rozdíl od blokady systému renin-angiotensin-aldosteron nezávisí na příjmu sodíku a se se zvyšujícím příjmem soli v dietě (a exkrecí sodíku do moči) se nesnižuje, ale zvyšuje.

Další dlouhodobé randomizované kontrolované studie by měly ukázat, zda má paricalcitol kromě antiproteinurického také renoprotektivní účinek (snižuje riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a vývoje terminálního selhání ledvin),

a to nejen u pacientů s diabetickou nefropatií, ale i s chronickými nediabetickými nefropatiemi.

Literatura

- Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823–2828.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- De Zeeuw D. Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Am J Kidney Dis* 2008;51:713–716.
- Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:647–662.
- He W, Kang YS, Dai C, et al. Blockade of Wnt/ β -catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011, 22: doi: 10.1681/ASN.2009121236.
- Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F526–F533.
- Lambers Heerspink HJ, Agarwal R, Coyne DW, et al. The selective vitamin D receptor activator for albuminuria lowering (VITAL) study: study design and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2009;30:280–286.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
- Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–238.