

Lepší ochrana reziduální renální funkce u nemocných na peritoneální dialýze léčených nízkobílkovinnou dietou doplněnou ketoanalogy esenciálních aminokyselin

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 keto acids: a prospective, randomized trial. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24: 2551–2558.

Reziduální renální funkce (RRF) má velmi významnou roli u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Řada studií prokazuje, že RRT je prognosticky závažný činitel při srovnávání účinnosti jednotlivých dialyzačních metod. Řada nemocných na peritoneální dialýze (PD) má významný prospěch z kombinovaného účinku vlastní dialyzační techniky a reziduální renální funkce, a to významněji než u nemocných na hemodialýze. Přednosti peritoneální dialýzy se ve srovnání s hemodialyzačními technikami ale významně snižují, pokud reziduální funkce mizí.

Dietní intervence u nemocných s chronickým selháním ledvin má za cíl stabilizaci nutričního stavu a zabránění katabolismu, což při dialyzačních metodikách spojených se značnými ztrátami aminokyselin (u hemodialýzy) či přímo proteinů (při peritoneální dialýze), chronickým zánětlivým procesem a také limity příjmu tekutin, draslíku a fosfátů není často jednoduché.

Z tohoto hlediska je diskutována otázka optimálního příjmu proteinů. Doporučovaný příjem bílkovin, tj. 1,2–1,3 g/kg ideální tělesné hmotnosti/den, zohledňuje významné ztráty a také katabolický stav spojený s acidózou a aktivací proteasom-ubiquitinového systému vedoucí k úbytku proteinů i svalové hmoty. Na druhé straně, zvýšený příjem proteinů u metabolicky vyrovnaných nemocných především v časném stadiu zahájení dialyzační léčby může nepříznivě ovlivnit reziduální renální funkci, a vést tak k jejímu urychlenému zániku. Současně se nabízí otázka, zda náhrada části proteinů v dietě esenciálními aminokyselinami či lépe jejich ketoanalogy nemůže ještě dále ochránit po stránce hemodynamické i metabolické reziduální renální funkci. Na rozdíl od proteinů ketoanalogů nezpůsobují vazodilatační hyperfiltraci, a tím neaktivují profibrotizační procesy vedoucí k urychlené sklerotizaci jak v oblasti glomerulů, tak i tubulů.

Cílem komentované prospektivní randomizované dlouhodobé studie bylo srovnat vliv modifikované nízkobílkovinné diety doplněné ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA) na dlouhodobou stabilizaci reziduální funkce u nemocných na peritoneální dialýze (CAPD). Studie byla realizována na klinice v Šanghaji, ale jejím odborným garantem byl prof. Jonas Axelsson z Karolinska Institutet ve Stockholmu.

Po metabolické adjustaci a testu adherence a compliance v délce 10 dní bylo celkem 60 nemocných, kteří byli v CAPD programu v průměru 8,8 měsíce a měli reziduální renální funkci kolem $4,04 \pm 2,3$ ml/min/1,73 m² a diurézu 1226 ± 449 ml, randomizováno na tři skupiny: skupina I – pacienti s dietou 0,6–0,8 g/kg iTH/den doplněnou KA v dávce 0,12 g/kg iTH/den, skupina II – pacienti s dietou 1,0–1,2 g proteinu/kg iTH/den a skupina III s dietou 0,6–0,8 g proteinu/kg iTH/den bez další suplementace. V každém souboru bylo 20 nemocných. Složení proteinů v obou typech diet bylo analogické s poměrem 2 : 3 rostlinné vs. živočišné proteiny. Tento program pokračoval po dobu jednoho roku. Během sledovaného období měli všichni nemocní vyrovnanou dusíkovou bilanci

a příjem proteinů v dietě byl pravidelně monitorován. Energetický příjem stravy se ve všech verzích pohyboval kolem 126–146 kJ/kg iTH/den, tj. 30–35 kcal/kg iTH/den. Příjem tekutin respektoval reziduální diurézu a pohyboval se kolem 1,5 l/den. Nemocní v obou skupinách měli analogický systém dialýzy Baxter a standardní dialyzační roztoky Dianeal s koncentrací dextrózy 1,5–2,5 %. Ve všech souborech bylo proporcionální zastoupení mužů a žen, věk se pohyboval mezi 51 a 56 roky, vstupní BMI bylo 21,5–22,5 (čínská populace), zastoupení diabetiků činilo 5 %, byly srovnatelné parametry dialyzovaného pacienta, antropometrie, dávky dialyzační léčby, parametry lipidového, sacharidového i proteinového metabolismu. Nelišily se ani hodnoty CRP, KO, mineralogram a iPTH. V případech zvýšených hodnot MAP byla podávána standardní anti-hypertenziva (inhibitory ACE, sartany, Ca-blokátory). Vedle antropometrického vyšetření byl používán dotazník (SGA), měření lean body mass a BMI. Všichni nemocní byli pravidelně jedenkrát měsíčně kontrolováni nutriční terapeutkou a lékařem.

Ze 60 zařazených bylo pět nemocných během roku vyřazeno. Ve skupině I byli vyřazeni dva (jeden na vlastní žádosti, druhý pro dg. karcinomu), ve skupině II tři (jeden pro non-compliance, dva převedeni na hemodialýzu) a ve skupině III dva nemocní (jeden transplantován, druhý na vlastní žádost).

Během sledovaného období byli všichni nemocní ve vyrovnané dusíkové bilanci. U nemocných s ketoanalogy byla u osmi nemocných dusíková bilance lehce pozitivní. Reziduální glomerulární filtrace měřená pomocí korigované clearance kreatininu s přesným sběrem moči prokázala malé, leč signifikantní rozdíly: k největšímu poklesu došlo ve skupině II a III (ze 4,02 na 2,5, resp. 4,25 na 2,34 ml/min/1,73 m², $p < 0,05$) ve srovnání se skupinou I, kde změny nebyly signifikantní. V této skupině byly také lépe stabilizovány parametry fosfokalciového metabolismu.

Autoři uzavírají, že dietní modul spojený s podáváním ketoanalog může u správně indikovaných nemocných na PD významně prodloužit období zachované reziduální funkce, aniž by ohrozil pacienty přidruženou malnutricí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

U nemocných s chronickým selháním ledvin byly opakovaně dokumentovány nálezy abnormálních koncentrací některých aminokyselin v plazmě a kosterním svalstvu. Bývají zjišťovány nízké koncentrace především esenciálních aminokyselin, zatímco koncentrace některých neesenciálních bývá zvýšena. Typickým nálezem u dietologicky neléčených nemocných jsou snížené plazmatické koncentrace treoninu, valinu, leucinu, isoleucinu, lysinu, tryptofanu a tyrosinu. Koncentrace fenylalaninu se zpočátku nemění, později stoupá stejně jako poměr fenylalanin/tyrosin. Koncentrace histidinu je většinou snížena a vážne jeho využitelnost. Tento nález potvrzuje i snížená koncentrace karnosinu ve svalu (dipeptid složený z histidinu a β -alaninu). Histidin představuje esenciální aminokyselinu pro nemocné s chronickou renální insuficiencí a vzhledem k vážnoucí metabolizaci je semi-esenciální i tyrosin. Z neesenciálních aminokyselin je snížena plazmatická koncentrace serinu (snížená syntéza v ledvinové tkáni). Ostatní neesenciální aminokyseliny mají plazmatickou koncentraci normální (glutamin, glycin, alanin) nebo zvýšenou (kyselina aspargová, kyselina glutamová, citrulin, ornitin, arginin). Ve svalu je zvýšena koncentrace především aminokyselin ureového cyklu. Jak vyplývá z uvedených údajů, je u nemocných s chronickou renální insuficiencí porušena distribuce především esenciálních aminokyselin extra-intracelulárního prostoru. Pou-

ze z nálezů plazmatických koncentrací jednotlivých aminokyselin nelze přesně odvozovat jejich koncentraci v organismu. Složení spektra aminokyselin neodpovídá nálezům u zdravých jedinců, a tedy nemocní s chronickou renální insuficiencí vyžadují doplnění aminokyselinami odpovídající jejich metabolickým poruchám.

Velmi významnou úlohu v metabolismu aminokyselin a bílkovin hrají rozvětvené aminokyseliny (valin, leucin a isoleucin). Jejich nutriční důležitost byla objevena v 50. letech minulého století Rosem, který ukázal, že pro příznivou dusíkovou bilanci je nezbytné adekvátní množství rozvětvených aminokyselin. V 70. letech minulého století byl prokázán důležitý vliv těchto aminokyselin v regulaci proteinového, sacharidového a lipidového metabolismu. Za fyziologických podmínek se metabolizuje největší množství rozvětvených aminokyselin extrahepatálně ve svaích (asi 55 %) a tento podíl se při metabolických dekompenzacích v organismu zvyšuje.

Při metabolizaci aminokyselin je prvním krokem transaminace na odpovídající ketokyseliny. Tento pochod je reverzibilní, což má zásadní význam při užití ketoanalog esenciálních aminokyselin. Umožňuje tak příslušným ketokyselinám nahradit základní aminokyseliny v bílkovinách diety. Konečným produktem oxidace leucinu a isoleucinu je acetyl CoA, který může sloužit jako základní zdroj pro syntézu mastných kyselin. Při neúplné oxidaci leucinu vzniká hydroxymethyl-glutaryl-CoA, základní prekursor cholesterolu. Valin se metabolizuje na sukcinyl CoA – intermediární metabolit Krebsova cyklu, který má glykogenní účinek. Důležitý je zejména vztah alaninového a glutaminového metabolismu k metabolismu rozvětvených aminokyselin, které jsou zdrojem α -amino-dusíku pro syntézu glutaminu a alaninu. Alanin je přenašečem aminoskupin mezi kosterními svaly a játry, takže je možno říci, že rozvětvené aminokyseliny regulují sekundárně přenos α -amino-dusíku mezi periferními a viscerálními tkáněmi. Glutamin je přenašečem aminoskupin mezi kosterními svaly a ledvinami. Alanin a glutamin jsou také klíčovými substráty pro glukoneogenezi. Všechny tři rozvětvené aminokyseliny mají regulační vliv na proteinový metabolismus ve smyslu poklesu katabolismu a tendenci k proteosyntéze. Největší účinek šetřící protein byl popsán u ketoanalogu leucinu. Vysoké koncentrace rozvětvených aminokyselin inhibují glukoneogenezi.

Při chronické renální insuficienci zjišťujeme snížené plazmatické koncentrace rozvětvených aminokyselin (koncentrace valinu $< 150 \mu\text{mol/l}$ je důkazem těžké malnutrice). Naproti tomu intracelulární koncentrace leucinu i isoleucinu jsou normální, zatímco u valinu je významně snížena. Tento poměr se nedá upravit ani při běžné suplementaci aminokyselin a je označován jako tzv. antagonismus rozvětvených aminokyselin.

Významným pokrokem bylo nahrazení plnohodnotných esenciálních aminokyselin jejich keto- a hydroxyanalogy (KA). Uskutečněné studie využily mechanismu reverzibilní transaminace vybraných esenciálních aminokyselin. Podáváním bezdusíkatých „uhlíkových skeletů“ esenciálních aminokyselin ve formě jejich keto- a hydroxyanalogů vedlo jak k výraznému snížení příjmu exogenního dusíku do organismu, tak k využití části dusíku retinované močoviny k aminaci těchto aminokyselin. Formou ketoanalog byly podávány aminokyseliny leucin, isoleucin, valin, fenylalanin a methionin. Ostatní esenciální aminokyseliny byly podávány ve své L-formě (lysin, threonin a tryptofan), neboť jejich aminace v organismu byla metabolicky náročná a méně účinná. V sestavě aminokyselin byly doplněny histidin a tyrosin. V našich podmínkách nebyly většinou prokázány snížené koncentrace histidinu, ale jeho využitelnost vážně. Histidin významně zlepšuje dusíkovou bilanci a podílí se i na stabilizaci krevního obrazu.

Zatímco minimální denní potřeba esenciálních aminokyselin pro zdravé osoby byla stanovena již před 40 lety, není otázka adekvátní úhrady esenciálních aminokyselin u nemocných s chronickým selháním ledvin dodnes zcela vyřešena.

U nás dostupné přípravky mají ketoanalogy vázány ve formě kalciových solí, což znamená při obsahu např. 50 mg kalcia v 1 tbl. přípravku Ketosteril nezanedbatelný přísun kalcia.

Vedle ketoanalog lze podávat u nemocných s chronickou renální insuficiencí při nízkobílkovinné dietě též přípravky esenciálních aminokyselin. Podání samotných aminokyselin se však dlouhodobě příliš neosvědčilo, neboť stejného účinku lze dosáhnout při menších nákladech přidáním malého množství biologicky vysoce hodnotné bílkoviny či lépe oligopeptidů (navíc je příjem většího množství aminokyselin spojen s nebezpečím prohloubení metabolické acidózy).

Podáváme je krátkodobě především tam, kde metabolická aktivace ketoanalog (aminace) je porušena, např. u nemocných s těžkou jaterní lézí či v těžkém metabolickém stavu.

Velikost dávky ketoanalog či esenciálních aminokyselin je závislá na bílkovinném složení diety, hmotnosti nemocného a jeho nutričním stavu. Při neselektivní nízkobílkovinné dietě 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 (8 tbl., přípravek Ketosteril).

Celkový příjem proteinů včetně aminokyselin z ketoanalog nesmí dlouhodobě klesnout pod 0,7–0,75 g/kg iTH/den. K této hodnotě je nutné připočítat ztráty proteinů např. při proteinurii.

Vzhledem ke zvýšenému příjmu aminokyselin při nízkobílkovinných dietách byla také sledována otázka, zda zvýšená nálož aminokyselin touto cestou neovlivňuje nepříznivě hyperfiltraci v reziduálních nefronech. Experimentální studie ukázaly, že výhodné aminokyselinové složení těchto přípravků naopak hyperfiltraci snižuje (nejlepší účinek byl zaznamenán při podání aminokyselin s vyšším zastoupením aminokyselin rozvětvených).

Ketoanalogy významně ovlivňují také kalciofosfátový metabolismus u nemocných s chronickou renální insuficiencí. Snižují hyperfosfatémii a koncentraci parathormonu, zvyšují kalcémii, čímž příznivě ovlivňují projevy sekundární hyperparatyreózy. Tomuto mechanismu se také přisuzuje významná role ve zpomalení progresu chronické renální insuficience. Ketoanalogy mohou také významně ovlivnit metabolickou acidózu a snížit inzulinovou rezistenci.

Komentovaná studie má pochopitelně své limity dané relativně malým počtem nemocných a tím, že se jedná o čínskou populaci, jejíž BMI a antropometrické parametry jsou odlišné od populace bělošské. Nicméně jde o první větší publikovanou randomizovanou prospektivní studii u nemocných na peritoneální dialýze, kterým byla dlouhodobě podávána ketoanalogy esenciálních aminokyselin za přesně definovaných a monitorovaných podmínek. Je nepochybné, že si výsledky zaslouží pečlivé a kritické zhodnocení. Naše pilotní data u nemocných, kteří pokračovali ze studie CEKAD při dlouhodobém podávání nízkobílkovinné diety s ketoanalogy esenciálních aminokyselin následované peritoneální dialýzou, výsledky publikované studie potvrzují. Jako vždy u těchto nemocných je nutná dobrá spolupráce a compliance.

Literatura

- Mitch WE. Beneficial response to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;94(Suppl):133–135.
- Tian XK, Wang T. A low-protein diet does not necessarily lead to malnutrition in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2005;15:298–303.
- 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.
- 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.