

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Nemocní s chronickým selháním ledvin jsou při pravidelné dialyzační léčbě vystaveni riziku rozvoje proteino-kalorické malnutrice či dokonce výraznější ztrátě svalové hmoty (protein-energy wasting). Příčiny jsou spojeny s poruchami v metabolismu proteinů (poruchou proteosyntézy, ztrátou aminokyselin, zvýšenou degradací proteinů i aminokyselin), sacharidů (inzulinovou rezistencí, hyperglukagonémií, hyperglykemií po zátěži) i tuků (porušenou degradací triglyceridů i LDL cholesterolu, sníženou koncentrací HDL cholesterolu, poruchou metabolismu karnitinu). Tyto poruchy nejenom ztěžují metabolickou utilizaci přijímaných živin, ale při sníženém energetickém příjmu mohou vést k vystupňované glukoneogenezi s odbouráváním glukoplastických aminokyselin.

Dalším velmi významným faktorem je metabolická acidóza. Bylo překvapivě prokázáno, že i významné snížení renálních funkcí nemusí být doprovázeno poruchou proteosyntézy, pokud je pečlivě korigována metabolická acidóza. Při změně pH se totiž aktivují katabolické systémy, např. proteosom-ubiquitinový, které vedou k proteinové degradaci a brání proteosyntéze. Významnou měrou se pochopitelně uplatňují i zánětlivé procesy, především chronické, které aktivují proteokatabolické cytokiny (TNF α , TNF β , IL-6), podobně jako biokompatibilita dialyzační membrány.

V posledních letech však bylo opakovaně prokázáno, že samotná nutriční substituce nestačí k úpravě svalového metabolismu a že je nutné současné aktivní aerobní cvičení.

Cílem výše uvedeného protokolu bylo proto sledovat, zda jsou ve zkřížené studii rozdíly u stejných dialyzovaných nemocných při podání nutriční substituce samotné a doprovázené aktivním cvičením dolních končetin. Práce pochází z renomovaného pracoviště a její hlavní autor Alp Ikizler je garantem hodnocení metodicky poměrně složitě a i technicky náročné analýzy sledující přímo metabolismus izotopem značených aminokyselin fenylalaninu a leucinu (fenylalanin byl použit jako marker proteosyntézy svalu, leucin pro celkový metabolický obrat proteinů v organismu). Autoři prokázali při měření metabolismu aminokyselin jejich zvýšené vestavování do svalů i snížení proteinové degradace. Stanovená metoda je velmi citlivá umožňující zachycení transportu aminokyselin. V klinické praxi je však známo, že zvýšený průnik extracelulárních aminokyselin (např. po podání nutričních roztoků aminokyselin) nemusí znamenat jejich fixní zvýšený obsah intracelulárně, a tedy přímé ovlivnění regenerace či zbytnění svalových vláken.

Z toho aspektu je velmi studována role IGF-I a také rekombinantního růstového hormonu (hGH). Ve studiích s hGH Norditropinem, např. ve studii APCD, byla ukázána bezpečnost podání spojená s nárůstem svalové hmoty u hemodialyzovaných nemocných. Pokud bude tento náález potvrzen i v dalších multicentrických randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích – jak lze doufat – zlepšila by se velmi významně prognóza a životní optimismus dlouhodobě dialyzovaných pacientů.

Literatura

- Barrett EJ, Revkin JH, Young LH, et al. An isotopic method for measurement of muscle protein synthesis and degradation in vivo. *Biochem J* 1987;245:223–228.
- Cano N. Nutritional supplementation in adults patients on hemodialysis. *J Ren Nutr* 2007;17:103–105.
- Mitch WE, Goldberg AL. Mechanism of muscle wasting: the role of ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1997;335:1897–1905.

Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, et al. Intradialytic oral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3149–3157.

Rasmussen BF, Lange M, Sulowitz W, et al. Growth hormone treatment during hemodialysis in randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2161–2171.

Léčba růstovým hormonem při hemodialýze v randomizované studii zlepšuje nutriční, kvalitu života a snižuje kardiovaskulární riziko

Rasmussen BF, Lange M, Sulowitz W, et al., and Adult Patient in Chronic Dialysis (APCD) Study Group. Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *JASN* 2007;18:2161–2171.

Přes pokrok v dialyzačních technologiích přetrvává v kohortě hemodialyzovaných nemocných vysoká úmrtnost. Dle US registru činí mortalitní index v USA více než 20 % během jednoho roku a tyto hodnoty se v posledním období nesnižují. Ve srovnání se zdravou populací je také výrazně zhoršena kvalita života daná četnými komplikacemi a zhoršenou mobilitou nemocných při úbytku svalové hmoty. Na vysoké mortalitě se podílejí komplikace kardiovaskulární (50 %), infekční (20 %) a malignity (7 %). Velice často jsou tyto komplikace spojeny s projevy malnutrice.

Mortalita a morbidita úzce korelují s markery malnutrice, jako jsou sérový albumin či tzv. beztuková tkáň (lean body mass – LBM), a také se známkami chronického zánětu. Dle údajů registru trpí malnutrií 20–70 % nemocných v dlouhodobém hemodialyzačním programu. Dosud používané nutriční postupy, tj. dietní intervence, intradialyzační parenterální nutriční substituce, podávání nandrolonu apod., mají pouze limitovaný dosah účinku.

Proto byly hledány cesty, jak významně a dlouhodobě ovlivnit nutričně-metabolický stav dlouhodobě dialyzovaných nemocných s cílem snížit jejich dosud vysokou mortalitu.

Jedním z nejperspektivnějších směrů výzkumu se jeví podávání rekombinantního lidského růstového hormonu (hGH) širší populaci malnutričních dialyzovaných nemocných.

Cílem randomizované multicentrické, multinacionální, dvojité slepé, placebem kontrolované studie s paralelními skupinami bylo šestiměsíční sledování metabolicko-nutričního efektu odstupňovaných dávek hGH v kohortě původně 240 nemocných zařazených k randomizaci (z nich pouze 139 splnilo všechna předepsaná kritéria studie a mohlo být použito k sumárnímu zhodnocení). Zařazení dialyzovaných nemocných byli z 23 center devíti států světa včetně České republiky. Byli však zařazeni pouze nediatetici starší 18 let, kteří byli nejméně tři měsíce v chronickém dialyzačním programu ve stabilním stavu s hodnotou Kt/V > 1,2 a třemi čtyřhodinovými hemodialýzami v týdnu. Nutriční podmínkou zařazení byla hodnota albuminu < 40 g/l.

Rekombinantní lidský růstový hormon (Norditropin Simplex, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dánsko) byl podáván denně subkutánně v dávkách (pro jednotlivé skupiny): 20, 35 a 50 μ g/kg/den; v kontrolní skupině bylo podáváno placebo. Ze studie byli vyloučeni nemocní s diabetem, aktivním maligním onemocněním, deficitem GH či jiným kritickým onemocněním. Primární sledovaný ukazatel byl zaměřen na hodnoty LBM a sérové koncentrace albuminu. Sekundární sledovaný ukazatel zahrnoval změny tělesného tuku

měřené pomocí DXA, sérový transferin, homocystein, HDL cholesterol a známky zánětu (CRP, IL-6, TNF α), dotazník kvality života, parametry svalové síly (dynamometrie, test chůze) a dotazník chuti k jídlu.

Tzv. bezpečnostní (safety) sledovaný ukazatel hodnotil nežádoucí účinky, hmotu levé komory srdeční měřenou echokardiograficky, hodnoty inzulínu, glykovaného hemoglobinu, IGF-I a mortalitu. Proteinová bilance byla hodnocena výpočtem nPNA dle K/DOQI guidelines vycházejícím ze dvou hodnot měřené močovin v séru.

Nežádoucí účinky byli zaznamenány v několika jednotlivých případech v každé studované skupině včetně skupiny s placebem. Z významnějších byly uvedeny: retence tekutin, kardiální kongesce, dyspnoe a respirační nedostatečnost. Všechny byly léčitelné úpravou dialyzačního programu. Nebyly zaznamenány dříve popisované významnější změny glukózového metabolismu a změny hmotnosti levé komory srdeční.

Studie prokázala, že podávání hGH vedlo k výraznému zvýšení LBM, a tedy svalové hmoty v průměru o 2,5 kg vs. -0,4 kg u placebo ($p < 0,001$). Lepší účinek byl zaznamenán při větších dávkách, ale rozdíly nebyly mezi skupinami signifikantní. Podávání hGH dále vedlo k významnému zvýšení hladiny albuminu, sérového transferinu a HDL cholesterolu. Naopak, signifikantně se snížily koncentrace celkového homocysteinu a TNF α . Bodové hodnocení dotazníku kvality života a dotazníku chuti k jídlu zaznamenaly též významné zvýšení.

Autoři studie uzavírají, že jediným skutečně významným výsledkem studie by byl dlouhodobý průkaz snížení mortality a morbiditu, což tato studie vzhledem ke krátkosti sledování nemožňuje.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Použití rekombinantního lidského růstového hormonu (hGH) bylo známo již delší dobu u pediatrických nemocných, a to s cílem zajistit u indikovaných dětí lineární růst tělesných proporcí. To je možné při současně zvýšeném příjmu proteinového substrátu, neboť u zdravých dětí je nutný fyziologicky vyšší příjem kvalitního proteinu, aby endogenní (či exogenní) GH stimuloval příslušnou tkáňovou aktivitu vedoucí k růstu a zvětšování objemu. Proto také u dětí s chronickým selháním ledvin vyššího stadia nemůžeme užít doporučení k redukci příjmu proteinu v dietě, analogické jako u dospělých nemocných.

Použití hGH u dospělých je také známo z menších klinických studií již od devadesátých let 20. století. Byl použit jak u nemocných v kritických stavech na jednotkách intenzivní péče, tak u nemocných v katabolismu při selhání funkce ledvin či dlouhodobém dialyzačním programu.

Jeho použití vychází z poznání dalších účinků GH, především v přímém ovlivnění proteoanabolismu a proteosyntézy. Současně snižuje projevy zánětu, zlepšuje kardiální hemodynamiku, lipidový profil a ovlivňuje pozitivně erytropoézu. Možné nežádoucí účinky zahrnují ovlivnění sacharidového metabolismu (také proto dosud nebyli do větších studií zahrnuti diabetici) a možnou retenci tekutin nejspíše související s retencí Na (vyskytla se v několika případech studie, byla upravena hemodialýzou).

Výše uvedená studie zahrnula celkem 240 nemocných, z nichž pouze 139 nemocných studií dle daných kritérií mohlo dokončit (více než třetina, přesně 91 pacientů, studii nedokončilo). Již to

napovídá, že se jedná o rizikovou skupinu nemocných a že také léčba hGH vyžaduje další větší randomizované multicentrické studie k zajištění plné bezpečnosti.

Velkým kladem studie je její uspořádání zaručující objektivitu získaných dat. Za nevýhodu považují poměrnou krátkost sledování zaměřenou na primárně metabolicko-nutriční změny bez možnosti hodnotit hlavní sledovaný ukazatel, tj. pokles mortality a morbiditu. Je ovšem otázkou, zda u současné populace dialyzovaných nemocných můžeme pouze tímto opatřením upravit mnohem komplexnější změny související jak s renálním selháním, tak s komplikujícími chorobami. A to vše při vysokém věku nemocných.

Odpověď na tyto otázky by mohla dát velká prospektivní, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrovaná, multicentrická studie s paralelními soubory, která v současné době probíhá a která má trvat 24 měsíců. Jejími hlavními garanty jsou J. Kopple, M. Lange, C. B. Djurhuus a A. Ikizler. Studie byla zahájena 23. 7. 2007 a pokračuje zařazením posledního pacienta 31. 7. 2008. Bude zahrnuto celkem 2 500 hemodialyzovaných nemocných, z čehož 1 800 budou tvořit nediabetici a 700 bude diabetiků. Zařazený počet nemocných umožňuje při statistickém hodnocení více než osmdesátipětiprocentní pravděpodobnost validního výsledku s ohledem na primární endpoint, tj. mortalitu. Podmínkou zařazení do této studie byla pouze sérová koncentrace albuminu < 40 g/l při stabilní hemodialyzační léčbě s $Kt/V \geq 1,2$. Naopak, vyřazovací kritéria byla rozšířena tak, že nemohou být zařazení nemocní s maligním onemocněním, kritickými stavy spojenými s nutností oběhové a ventilační podpory na jednotkách intenzivní péče, užívající imunosupresivní léčbu, pacienti s aktivní proliferativní diabetickou retinopatií či primárním deficitem GH. Podávaná dávka bude pouze 20 $\mu\text{g/kg/d}$ přípravku Norditropin a dle randomizace zahrne 900 nediabetiků a 350 diabetiků. Vlastní randomizaci bude předcházet vymývací (wash-out) období v délce tří týdnů. Studie počítá s účastí 500–600 dialyzačních center ze 20 zemí světa. Primárním sledovaným ukazatelem je mortalita vyjádřená délkou dialýzy do úmrtí nemocného. Sekundární sledovaný ukazatel má širší klinické naplnění, než tomu bylo v předchozí studii, a zahrnuje: počet dní hospitalizace za rok, parametry funkční zdatnosti svalů, počet kardiovaskulárních komplikací za rok, změny v koncentracích albuminu, LBM a tukové tkáni, změny koncentrací homocysteinu, transferinu a nNPA, změny v profilu lipidů, HsCRP, IL-6 a TNF α , dvouletou mortalitu a změny v hodnocení dotazníku kvality života.

Tzv. bezpečnostní (safety) sledovaný ukazatel bude hodnotit všechny klinicky vyjádřené nežádoucí účinky, změny v IGF-I, iPTH, rutinní hematologické a biochemické parametry včetně glykémie a inzulínu.

Po ukončení této studie bude zřejmé, zda a jak lze dlouhodobě bezpečně podávat účinný lék ovlivňující nejen malnutrici, ale především mortalitu nemocných. Nepochybně to však bude spojeno s dalšími nemalými finančními náklady.

Literatura

- Ikizler A, Wingard RL, Breyer JA, et al. Short-term effect of recombinant human growth hormone in CAPD patients. *Kidney Int* 1994;46:178–183.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contribution of malnutrition and inflammation to clinical outcome dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1343–1350.
- Langbakke IH, Nielsen JN, Skettrup MP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of growth hormone in patients in chronic haemodialysis compared with matched healthy subjects: an open non-randomized parallel-group trial. *Clin Endocrinol* 2007;67:776–783.
- United States Renal Data System. United States Renal Data System Annual Report, 2005.