

Přežívání dialyzovaných při suplementaci vitaminu D

Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazaru JM, Hernán MA, Camargo CA Jr, Thandani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–1125.

Autoři testovali hypotézu, zda terapie aktivním vitaminem D zlepšuje prognózu pacientů se selháním ledvin léčených hemodialýzou. Pro tuto hypotézu neměli žádné předběžné klinické pozorování, ale vycházeli z nezbytnosti vitaminu D pro řadu biologických funkcí organismu. Vitamin D má v organismu významné účinky, a to nejen na kostní metabolismus. K biologickým účinkům vitaminu D patří i modulace imunitního systému, inhibice růstu některých tumorů, suprese reninu a další (Tokuda, 2000; Kumagai, 2003).

Koncentrace metabolitů vitaminu D jsou u dialyzovaných pacientů výrazně sníženy a jejich suplementace je tedy v podstatě žádoucí. Na druhou stranu je při podávání vitaminu D třeba velká opatrnost, neboť je prokázáno, že se zvyšuje kalcémie i fosfatémie, a tímto mechanismem se mohou u hemodialyzovaných pacientů akcentovat kardiovaskulární komplikace (kalcifikace cév aj.), nehledě na skutečnost, že stoupající koncentrace fosforu je nezávislým rizikovým faktorem mortality dialyzovaných pacientů.

Autoři analyzovali data z databáze pacientů vstupujících do dialyzačního programu v období leden 1996 až prosinec 1999, sledování bylo ukončeno k 31. 12. 2002. Kromě základních demografických dat, laboratorních ukazatelů, parametrů dialýzy, morbidity a mortality byla sledována preskripce parenterálně podávaného vitaminu D (kalcitriol či parikalcitol). Léčba aktivním vitaminem D byla indikována u pacientů s koncentrací iPTH vyšší než 300 pg/ml při souběžném respektování limitu pro fosfokalciový součin (hodnota 4,4); dávky a intervaly byly ponechány na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, stejně jako přídatná medikace (vazače fosfátů).

Celkem bylo do sledování zařazeno 51 037 pacientů. Z nich 72,8 % (tj. 37 173 osob) dostávalo parenterálně vitamin D. Podávání vitaminu D bylo u tří čtvrtin těchto osob zahájeno do 90 dní po vstupu do dialyzačního programu a celkem u 93 % během prvního roku dialyzační léčby. Doba sledování byla počítána od zahájení této léčby. Vitaminem D nebylo léčeno 13 864 osob. Již zde je patrné, že převážná většina pacientů daného souboru (USA) je léčena parenterální formou analoga či metabolitu vitaminu D.

Primární analýza se soustředila na dvouleté přežívání (po vyřazení osob, které zemřely do 90 dní po zahájení hemodialyzačního léčení). Ke sledování relativního rizika (RR) mortality dvou skupin (léčení vs. neléčení vitaminem D) byl použit Coxův model. Do modelu byly zahrnuty tyto proměnné: věk, pohlaví, etnikum, přítomnost diabetu, typ cévního přístupu, predialyzační systolický krevní tlak, BMI, koncentra-

ce albuminu v séru, počet bílých krvinek, hemoglobin, ferritin, koncentrace hydrogenkarbonátu, kreatinin, URR („urea reduction ratio“, procentuální pokles koncentrace močoviny během dialýzy), hospitalizace a mortalita. Mortalita byla vztažena k průměrné mortalitě pracovišť participujících na studii a korigovaná na některé proměnné (věk, stav nutrice aj.). Jako závislé proměnné byly zvoleny koncentrace kalcia, fosforu a intaktního parathormonu (iPTH); ty byly stanoveny během tří měsíců po zahájení hemodialyzační léčby a byl započítán průměr za půlroční a roční období.

Sekundární analýza hodnotila cíleně vliv parametrů fosfokalciového metabolismu (stanovovaných jedenkrát za měsíc) na mortalitu a morbiditu odděleně v obou podskupinách (léčení a neléčení vitaminem D).

Dvouleté přežívání ve skupině léčené vitaminem D bylo 75,8 % ve srovnání s 58 % ve skupině, která vitamin D nedostávala ($p < 0,001$). Korespondující mortalita byla 13,8 vs. 28,6 úmrtí vztažených na „paciento-roky“. Po zahrnutí komorbidit, laboratorních proměnných a dávky dialýzy zůstal tento rozdíl stále statisticky významný. Ve skupině léčené vitaminem D byla nižší kardiovaskulární mortalita (7,6 vs. 14,6 úmrtí na 100 „paciento-roků“) i mortalita pro infekční komplikace (1,1 vs. 2,8 úmrtí na 100 „paciento-roků“).

Analýza relativního rizika úmrtí byla provedena samostatně pro řadu sledovaných proměnných, ze 49 těchto proměnných bylo 48 spojeno s nižším rizikem pro léčbu vitaminem D. Například nižší riziko úmrtí při terapii vitaminem D bylo zjištěno pro všechny podskupiny koncentrací PHT. Jinými slovy, příznivý vliv vitaminu D nebyl ovlivněn koncentrací PTH. Stejný výsledek, tj. nižší RR při léčbě vitaminem D, byl zjištěn pro koncentrace rozdělení do podskupin dle koncentrace kalcia i fosforu v séru, pro sérové hodnoty albuminu a kreatininu, pro diabetiky i nediabetiky, pro obě pohlaví a pro všechny věkové kategorie. Bez statistického rozdílu byla pouze skupina pacientů s neurčenou základní renální diagnózou jako příčinou selhání ledvin.

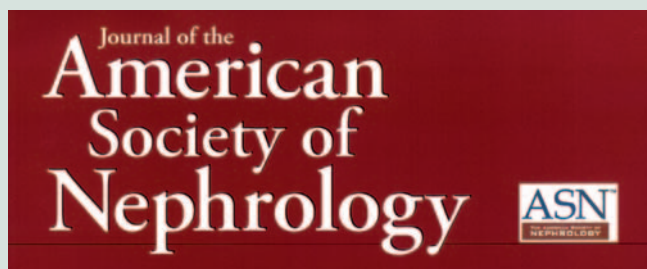
KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková

V současné době se intenzivně bádá a diskutuje o souvislosti poruchy fosfokalciového metabolismu a (kardiovaskulární) mortality dialyzovaných pacientů a řada prací a názorů se přiklání k negativnímu dopadu – hyperfosfatémie je prokazatelně rizikovým faktorem mortality a fosfor je patogenetickým činitelem mimokostních (cévních) kalcifikací (Qunibi, 2002). Zvýšení koncentrace fosforu nad 2,1 mmol/l je spojeno s 27% zvýšením mortality (Block, 1998). K/DOQI doporučení stanovila jako cílovou nejvyšší přípustnou predialyzační koncentraci 1,8 mmol/l.

Stejně tak byl opakovaně doložen vyšší výskyt kalcifikací u pacientů léčených vitaminem D. Například Qunibi (2002) uvádí u pacientů s chlopenními kalci-

fikacemi podávání vitamínu D v 90 % oproti pouze 10 % ve skupině bez kalcifikací. V buňkách hladké svaloviny cév byly popsány receptory pro vitamín D. Zkoumání mechanismu působení vitamínu D na tyto buňky však přineslo nejednotné výsledky. Byla popsána indukce změny fenotypu na fenotyp podobný osteoblastům (Davies, 2001), avšak byly též popsány příznivé účinky vitamínu D na reparaci endotelu a cévní stěny (Yamamoto, 2002). Protože výskyt VDR (receptoru pro vitamín D) v organismu je prakticky všudypřítomný, nelze pominout jeho význam pro fyziologii. Otázkou však zůstává, jak spojit potřeby optimální fyziologie se způsobem náhrady vitamínu D ve formě farmakologického přípravku (intermitentní podávání suprafyziologických dávek). Je tedy možné, že vliv vitamínu D na „neklasicke“ tkáně a systémy a jeho celkový dopad na organismus není dán samotnou preskripcí suplementace, avšak je odrazem způsobu, jakým se tato suplementace provádí. Proto bychom při rozhodování o podávání vitamínu D, resp. jeho metabolitů a analog, měli mít k dispozici do budoucna podrobnější znalosti a podklady, než samotné parametry fosfokalciového metabolismu.



Autoři uzavírají, že podle této studie mají hemodialyzovaní pacienti, kteří jsou léčeni parenterálně podávaným analogem či metabolitem vitamínu D, příznivější prognózu, a to bez ohledu na řadu dalších faktorů, včetně koncentrací kalcia, fosforu a PTH. Protože z úhlu pohledu spojení rizika podávání vitamínu D a důsledků hyperfosfatémie, ke které může vitamín D predisponovat, se tento závěr jeví značně překvapující, je žádoucí v tomto ohledu provést další studie.

Literatura

- Block Gam Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.
- Davies MR, Hruska KA. Patophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:472–479.
- Kumagai T, O’Kelly J, Said JW, Koeffler HP. Vitamin D₂ analog 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂: antitumor activity against leukemia, myeloma and colon cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:896–905.
- Quinibi YW, Nolan ChA, Ayus JC. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: A century-old phenomenon. *Kidney Int* 2002;62(Suppl 82):S73–S80.
- Tokuda N, Kano M, Meiri H, Nomoto K, Naito S. Calcitriol therapy modulates the cellular immune response in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000;20:129–137.
- Yamamoto T, Kozawa K, Tanabe K, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulates vascular endothelial growth factor release in aortic smooth muscle cells: role of p38 mitogen-activated protein kinase. *Arch Biochem Biophys* 2002;398:1–6.

Spojitost predialyzační hodnoty hydrogenkarbonátu s rizikem mortality podle studie DOPPS

Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, Keen ML, Goodkin DA, Saito A, Akiba T, Port FK, Zoumy EW. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44:661–671.

K rizikovým faktorům mortality dialyzovaných pacientů patří malnutrice. Vyskytuje se ve více než 10 %, avšak i ve více než 40 % sledovaných souborů. Posuzování stavu nutrice je orientačně založeno na hodnotách BMI a běžné laboratoři, zejména koncentraci albuminu v séru. Za předpokladu vyrovnané dusíkové bilance slouží k posouzení příjmu bílkovin v potravě parametr pcr („protein catabolic rate“). Doporučený příjem bílkovin v dietě je 1,2 až 1,3 gramů na 1 kg tělesné hmotnosti pacienta, a to právě z důvodu prevence malnutrice (K/DOQI doporučení, 2000).

Vysoký příjem bílkovin však obligatorně znamená zátěž organismu kyselými produkty metabolismu, vznikajícími právě při zpracování bílkovin v organismu. Při vyšším příjmu bílkovin se snáze spotřebují pufrovací kapacity a hodnota pH a koncentrace hydrogenkarbonátu klesá – vzniká, resp. se prohlubuje metabolická acidóza.

Metabolická acidóza sama o sobě představuje faktor, který může přispívat ke katabolismu. Nízká predialyzační koncentrace hydrogenkarbonátu přispívá ke zhoršenému stavu nutrice (Movilli, 1998) a tento klinický nálezn má oporu i v experimentálních studiích.

Metabolickou acidózu lze u dialyzovaných pacientů upravit optimální volbou koncentrace hydrogenkarbonátu v dialyzačním roztoku, avšak vzhledem k intermitentní povaze hemodialýzy není takováto korekce plně zaručena po celé mezidialyzační období. Doporučená predialyzační koncentrace hydrogenkarbonátu je 22 mmol/l a kontroly se mají provádět jedenkrát měsíčně (K/DOQI doporučení, 2000).

Kromě studií spojujících nízké hodnoty hydrogenkarbonátu (a tudíž metabolickou acidózu) s nepříznivým stavem proteinového metabolismu se však objevují i sdělení, která při hodnotách hydrogenkarbonátu žádné známky proteinové malnutrice nenacházejí; dokonce byl zjištěn inverzní vztah mezi koncentrací albuminu a koncentrací hydrogenkarbonátu (Aparicio, 1999). Jak je uvedeno výše, čím vyšší je příjem bílkovin, tím vyšší je i nálož kyselých zplodin.

Pro posuzování důsledku nižších hodnot hydrogenkarbonátu jsou tedy možné dva úhly pohledu: primárně negativní důsledek acidózy s rozvojem katabolismu bílkovin, anebo primárně dobrý stav nutrice odvozený od dostatečného příjmu bílkovin, ovšem se současnou zvýšenou produkcí kyselých zplodin a sníženou koncentrací hydrogenkarbonátu.