

urikosurika. Může totiž paradoxně dojít ke zvýšené intraluminální koncentraci kyseliny močové, hypersaturaci a precipitaci.

Podle údajů některých epidemiologických studií je výskyt hyperurikémie geograficky značně proměnný, závislý významně též na stravovacích zvyklostech (příjem purinů ve formě tmavých mas, zvláště v kombinaci, příjem tekutin) a klimatických podmínkách (ztráty tekutin pocením či celkově nízký příjem tekutin). Prevalence hyperurikémie se v populaci pohybuje kolem 10 % s významnou převahou mužů. Hyperurikémie je často spojena s výskytem metabolického syndromu a arteriální hypertenze.

Sérová koncentrace kyseliny močové je ovlivňována intenzitou biosyntézy kyseliny močové „de novo“, katabolismem vlastních tkáňových nukleoproteinů, příjmem purinů v potravě a velikostí exkrece kyseliny močové (renální cestou cca 75 %, GIT kolem 20 %).

Podrobnější vyšetření metabolismu kyseliny močové je indikováno při diagnostice perzistující hyperurikémie a hyperurikosurie a urolitiázy.

Vedle primární hyperurikémie dané metabolickou poruchou se setkáváme u nefrologických pacientů ve stadiu CKD 3–5 s tzv. sekundární hyperurikémií související především se sníženou hodnotou glomerulární filtrace. V některých případech se na ní též podílí změny tubulární resorpce, které mohou být i důsledkem podávání větších dávek diuretik.

Poruchy metabolismu kyseliny močové jsou spojeny v klinické praxi především s rozvojem akutní či chronické tubulointericiální nefritidy, s obstrukční uropatií a dnou, s cévním postižením a hypertenzí. Postižení může probíhat akutně a vést až k akutnímu selhání ledvin (např. akutní hyperurikémie při léčbě hematologických onemocnění cytostatiky) či chronicky s postupnou progresí renálního postižení.

Komentovaná studie prokazuje přesnou stupňovou matematicko-statistickou analýzou ve velké epidemiologické studii u středoevropského obyvatelstva (za analogických stravovacích a klimatických podmínek jako v naší republice) fakt, že i samostatně zjištěná významná hyperurikémie představuje nezávislý rizikový faktor pro rozvoj CKD (a také kardiovaskulárních onemocnění). V přítomnosti hypertenze, proteinurie a metabolického syndromu, zvláště při již přítomné lehce snížené hodnotě GF, prokazuje současně nárůst kombinovaného rizika. Neboli, hyperurikémii s hodnotou vyšší než je norma, je vždy nutno léčit, a to dlouhodobě.

Literatura

- Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006;73:1059–1064.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricaemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642–650.
- Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role of uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888–2897.
- Nakagawa T, Mazzali M, Kang HD, et al. Uric acid: A uremic toxin? *Blood Purif* 2006;24:67–70.

Je suplementace kalcidiolu při chronických onemocněních ledvin přínosná, nebo riziková?

Okša A, Spustová V, Krivošíková Z, Gazdíková K, Fedelešová V, Lajdová I, Štefíková K, Bernasovská G, Žilinská Z, Dzurík R. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008;31:322–329.

Autoři prospektivně sledovali dopad 12měsíční léčby vitamínem D3 (cholecalciferol) na kostní a minerálový metabolismus (sérovou koncentraci kalcia, fosforu; močové ztráty kalcia a fosforu; kalcidiol – 25-hydroxycholecalciferol [25-D], kalcitriol

[1,25-D] parathormon – PTH) u pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia CKD2–4 (clearance kreatininu v rozmezí 0,25–1,49 ml/s, stanovení podle rovnice MDRD ve zkrácené formuli, stabilní hodnota nejméně při dvou vyšetřeních před vstupem do studie). Studie byla otevřená (nezaslepená) a randomizovaná – pacienti byli náhodně přiřazeni do dvou skupin (všem byl podáván vitamin D, avšak rozdíl byl v podávané dávce). Vyloučeni byli nemocní s nestabilní renální funkcí, malignitami a významnou minerálovou poruchou, dále ti, kteří užívali léky ovlivňující minerálový a kostní metabolismus (s výjimkou kalcium karbonátu, v maximální dávce 1,5 g prvkového kalcia). Celkem bylo zařazeno 87 pacientů (průměrný věk 68 let, 33 mužů; 62 % pacientů s hypertenzí, 20,7 % diabetiků). Jedna skupina byla léčena dávkou 5 000 IU týdně, druhá dávkou 20 000 IU týdně (dávka 200 IU odpovídá 5 µg). Laboratorní kontroly se uskutečnily před zahájením sledování („baseline“), dále po 4, 8 a 12 měsících.

Průměrné vstupní koncentrace minerálů (fosforu a kalcia) byly ve všech sledovaných intervalech ve fyziologickém rozmezí a během sledování se neměnily. Počet pacientů s hyperkalciurií mírně vzrostl při vyšší dávce vitaminu D, avšak celkově se kalciurie statisticky významně nezměnila.

Vstupní vyšetření hodnot vitaminu D ukázalo, že 72 osob (83 %) má deficit či nedostatek vitaminu D v organismu (hodnoty 25-D < 30 ng/ml). Dva pacienti měli hodnoty 25-D dokonce nižší než 5 ng/ml a 36 nemocných mělo střední deficit (5–15 ng/ml). Tyto nálezy nelze považovat „jen za laboratorní“.

Po roce suplementace se počet pacientů s nízkou koncentrací 25-D snížil na 43 %, tj. téměř o polovinu. Koncentrace 25-D se podle očekávání zvýšily více u pacientů suplementovaných vyšší dávkou, přitom však tato dávka byla bezpečná (i když v přepočtu představovala téměř 3000 IU denně).

Koncentrace 25-D v séru při vstupu do studie korelovala s funkcí ledvin ($p < 0,005$). Střední hodnota (medián) byla 20 ng/ml pro stadium CKD2, 16 ng/ml pro stadium CKD3 a 10 ng/ml pro stadium CKD4. S klesající funkcí ledvin se tedy deficit 25-D prohluboval. Proč mají pacienti s poruchou funkce ledvin nedostatek nativního vitaminu D, není dosud objasněno (zvažují se stravovací návyky a doporučení, ale i dosud neznámá metabolická cesta vitaminu D v organismu).

Jaké byly vstupní koncentrace 1,25-D a jak se měnily? Vstupní koncentrace kalcitriolu významně souvisely s funkcí ledvin – ve stadiu CKD2 byla střední hodnota 38 pg/ml, avšak ve stadiu CKD4 již jen 11 pg/ml, tedy pouze třetinová. Přitom koncentrace 1,25-D výrazně korelovala s glomerulární filtrací ($p < 0,0001$) a současně s koncentrací 25-D. Stejně jako koncentrace 25-D i koncentrace 1,25-D se při suplementaci postupně zvýšily, a to opět více u těch pacientů, kteří dostávali vyšší dávku. Zatímco sérová koncentrace 25-D stoupala průběžně od vstupu až do 12. měsíce, koncentrace 1,25-D se zvyšovala pouze do 8. měsíce a dále již nikoli. Mechanismus tohoto vedlejšího nálezu studie není přesně vysvětlen. Znamená to, že se mohla snížit aktivita 1 α -hydroxylázy (vlivem FGF-23? Jiným mechanismem?).

Při vstupu do studie byly zjištěny vyšší koncentrace PTH, a to zejména při nižší funkci ledvin. Současně byla zjištěna i korelace mezi PTH a kalcidiolem. Během suplementační léčby se koncentrace PTH snižovala, a to přibližně stejně v obou podskupinách, tj. pokles PTH nebyl závislý na tom, zda byla podávána dávka 5 000 IU či 20 000 IU týdně.

Pro praxi je důležité zjištění, že po suplementaci se hodnoty 25-D zvýšily (významně více a častěji ve skupině léčené vyššími dávkami, hodnoty > 30 ng/ml dosáhlo po jednom roce celkem 17 osob při léčbě 5 000 IU týdně a 32 osob při léčbě 20 000 IU týdně), a to bez nápadných změn v koncentracích kalcia a fosforu.

Autoři uzavírají, že deficit nativního vitamínu D u pacientů s onemocněním ledvin je častý, že ho lze upravit systematickou a dlouhotrvající (12 měsíců) suplementací vitamínu D, přitom vyšší dávky (20 000 IU týdně) jsou účinnější a zároveň bezpečné.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Fyziologii vitamínu D je v posledních letech věnována velká pozornost nejen v nefrologii (Holick, 2007). Zatímco kalcitriol, jakožto biologicky aktivní forma (tvořená z hlediska systémové úrovně v ledvinách), je v nefrologickém povědomí pevně usazen, jeho prekursor, kalcidiol, byl až donedávna stranou zájmu (neboť byl považován za neúčinný, a tudíž nevýznamný).

V posledních letech přibývají důkazy nejen o tom, že prevalence nízkých zásob vitamínu D v organismu (posuzováno sérovou koncentrací 25-D) je obecně vysoká, ale i o tom, že u pacientů s chronickým onemocněním ledvin je tento nedostatek ještě častější a výraznější.

Určitým překvapivým zjištěním této, ale i dalších studií je, že nízké hodnoty kalcidiolu jsou nezávisle spojeny se vzestupem PTH (na toto spojení pomýšeli i autoři K/DOQI doporučení pro kostní postižení při nemocech ledvin z roku 2003).

Dosud platné směrnice NKF-K/DOQI z roku 2003 se cíleně problematikou 25-D zabývají. Uvádějí, že sérová koncentrace kalcidiolu má být měřena dvakrát ročně, a pokud jsou hodnoty nižší než 30 ng/ml, má být vitamin D suplementován (tj. i u osob se sníženou funkcí ledvin). I když K/DOQI stanovily toto doporučení, jedná se o doporučení založené na názoru, nikoli podložené ověřenými daty. Proto jsou kontrolované studie sledující účinek nativního vitamínu D tak cenné.

Kromě souvislosti s hyperparatyreózou byly nedávno popsány i negativní kardiovaskulární důsledky hypovitaminózy D (a to nejen u běžné populace, ale i u osob s CKD včetně CKD5). Toto spojení například doložili v roce 2007 London a spol. Autoři sledovali vztah sérových koncentrací 25-D a 1,25-D k funkci a morfologii cévního systému (rychlost pulsové vlny, pulse wave velocity – PWV, jako ukazatel „stiffness“ aorty), distenzibilitu arteria brachialis a arteriální kalcifikační skóre (vybrané parametry echokardiografie a nativní rtg snímek) u 52 klinicky stabilních hemodialyzovaných osob. Zjistili nízké koncentrace 25-D i 1,25-D, přitom koncentrace obou metabolitů spolu korelovaly (shodně jako v práci Okši i dalších). Po zohlednění velké série proměnných (mnohorozměrová analýza) byla souvislost mezi kardiovaskulární patologií a nízkou koncentrací 25-D signifikantní. Čím vyšší je rychlost pulsové vlny, tím vyšší je „ztuhlost“ arterií a tato rychlost pulsové vlny byla nepřímo úměrná koncentraci 25-D. Ukázalo se, že nízké koncentrace 25-D jsou podobně nepříznivé i pro další sledované parametry.

Dosud se předpokládalo, že nativní vitamin D nemá v nefrologii význam, protože sám o sobě je inaktivní. Ukazuje se však, že má význam jak z hlediska kostní patologie (viz nálezy Okši a spol.), tak i z hlediska jiných účinků, včetně velmi významné kardiovaskulární patologie (např. nálezy Londona). Obdobně vyznívají i jiné práce, jichž v poslední době přibývá. Například Matias (2009) se spoluautory provedli průřezovou studií u 223 pacientů (48 % žen; 23 % diabetiků) v pravidelném hemodialyzačním programu (47 % pacientů léčeno některým z aktivátorů receptoru pro vitamin D). Sérové koncentrace kalcidiolu byly nízké (průměrně 21,6 ng/ml). Negativně korelovaly s CRP a s kalcifikací cév ($p < 0,001$) a stejně jako v práci Londona pozitivně korelovaly s koncentracemi 1,25-D. Mnohorozměrová analýza potvrdila, že nízké koncentrace 25-D jsou spojeny s některými

ukazateli kardiovaskulárního rizika (vyšší hodnoty BNP v séru, vyšší kalcifikační skóre, vyšší rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem – tzv. pulse pressure, který je u hemodialyzovaných pacientů prognosticky nepříznivý). Mechanismus, který je za tyto vztahy zodpovědný, je intenzivně zkoumán.

Jaké suplementační dávky jsou optimální? Okša ve své práci u pacientů stadia CKD2–4 použil s příznivým výsledkem dvojí dávkovací schéma (téměř fyziologické a výrazně suprafyziologické dávky). Shodně jako on pracoval s dávkami 20 000 IU týdně i Tokmak (2008). Prospektivně sledoval 64 hemodialyzovaných pacientů léčených po dobu devíti měsíců. Vstupní hodnoty 25-D v séru byly velmi nízké (téměř u všech pacientů < 15 ng/ml). Po suplementační léčbě se zvýšily přibližně na dvojnásobek, avšak u 40 % osob zůstaly stále nízké. Koncentrace kalcia v séru se zvýšila o 0,1 mmol/l (ačkoli koncentrace nativního vitamínu D se zvýšila dvojnásobně). Lze uzavřít, že pokud jsou koncentrace kalcidiolu opravdu velmi nízké, můžeme zvažovat suplementaci i takto vysokou dávkou.

Další zkušenosti, ovšem i zde s pacienty na hemodialýze, publikovalo známé pracoviště v Tassinu (Jean et al., 2008). Do studie zařadili pacienty, kteří měli hodnotu 25-D < 30 ng/ml; tento deficit našli u 89 % pacientů. Dávky však individuálně titrovali a do studie nezařadili ty pacienty, jejich vstupní koncentrace kalcia byla $> 2,55$ mmol/l a vstupní fosfatémie $> 2,0$ mmol/l, tzn. postupovali opatrně. Vliv na zánět nebyl pozorován, koncentrace albuminu se zvýšila, koncentrace PTH klesla. Celkově autoři považují tuto léčbu za příznivou, musí být však pečlivě monitorována a zdaleka není vhodná pro všechny pacienty. Nízké vstupní hodnoty kalcidiolu u téměř 90 % osob jsou na pováženou, nejsou však výjimečné. Suplementace byla průměrně 16 µg denně, což odpovídá 640 IU (neboli pásmu doporučeného nutričního denního příjmu; pro přepočet platí 5 µg = 200 IU).

Jak dokumentují zmíněné publikace, přibýly poznatky, že kontrolované podávání nativního vitamínu D u pacientů s chronickými nemocemi ledvin má svá pozitiva. Jakou roli pak tedy hrají analoga vitamínu D? Nepochybně mají nezastupitelnou roli v situacích, kdy je třeba podávat farmakologické dávky – například při supresi hyperparatyreózy. Dále tam, kde je úzké terapeutické okno nativního přípravku přece jen rizikem (pracoviště z Tassinu např. vyřadilo pacienty s fosfatémií > 2 mmol/l).

Práce Okši a dalších mají ještě další informační hodnotu – koncentrace vitamínu D v (nefrologické/dialyzované) populaci jsou i přes veškerý pokrok dokumentující význam pro biologii a fyziologii mnoha orgánů stále nízké! Zdálnivě bezpříznakový deficit by však neměl unikat naší pozornosti. Přinejmenším bychom o něm měli vědět a neměli bychom čekat až se projeví něčím „zvučnějším“, např. vzestupem parathormonu. Dále je důležité, že případná suplementace nativního vitamínu D by se vždy měla opírat o stanovení sérových koncentrací (žádána z prací toto vyšetření nevynechala) a měla by být velmi pečlivě monitorována. Je potřeba též vědět, že zdaleka nejsou známy všechny aspekty této léčby (např. vliv na 1 α -hydroxylázu) a že znalosti, která máme, jsou sice konkrétní, ale stále jen parciální.

Literatura

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–281.
- Jean G, Terrat JC, Vanel T, et al. Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients: effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3670–3676.
- London GM, Guerin AP, Verbeke FH, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:613–620.
- Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, et al. 25-hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:611–618.
- Tokmak F, Quack I, Schieren G, et al. High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:4016–4020.