

Vliv aktivace receptoru pro vitamin D na albuminurii

Mezinárodní, randomizovaná, dvojité slepá, kontrolovaná studie RENAAL provedená u 1 513 pacientů s diabetem 2. typu prokázala, že léčba losartanem, blokátorem AT-1 receptoru (ARB), měla renoprotektivní účinek. Nicméně, navzdory této nepochybně účinné léčbě je počet pacientů progredujících do chronického selhání ledvin (CHRS) stále vysoký. Data ze studie RENAAL dále prokázala, že důležitou determinantou renálního rizika u diabetiků představovala albuminurie. Přitom parametrem vyššího rizika progresu do CHRS byla tíže albuminurie při vstupu do studie a dále i změna (progrese) albuminurie v průběhu prvních šesti měsíců léčby. Tento efekt byl nezávislý na změnách jiných markerů renálního rizika. Další analýza ukázala, že současně i tíže reziduální albuminurie (resp. její absolutní hodnota v době po 6 měsících léčby) je důležitým indikátorem reziduálního renálního rizika.

Je tedy zcela zřejmé, že i přes účinnou léčbu blokátory renin-angiotensinového systému (RAS) přetrvává vysoké riziko progresu renální insuficience a kardiovaskulární choroby. Toto vysoké reziduální riziko je přímo úměrně sdružené s přetrvávající (vysokou) albuminurií. Je tudíž nutné vytvořit nové léčebné postupy k dalšímu snížení albuminurie a snížení reziduálního vysokého rizika morbidity a mortality.

Vitamin D je důležitý regulátor nejen kostního metabolismu, ale hraje i významnou roli ve vzniku a rozvoji diabetických komplikací, včetně ovlivnění RAS, arteriální hypertenze, zánětu a proteinurie. Dosud provedené humaní klinické studie potvrzují pozorování z animálních studií, že terapie parikalcitolem – aktivátorem receptoru pro vitamin D (VDRA), snižuje albuminurii. Předpokládá se, že renoprotektivní efekt léčby VDRA je dán inhibicí RAS. Preklinické a malé pilotní studie zaměřené na zkoumání mechanismů akce VDRA prokázaly jednak inhibici RAS, jednak protizánětlivé účinky. Tyto práce prokázaly, že VDRA přímo na úrovni transkripce snižují renální expresi reninu a (pro-)reninového receptoru. Tímto mechanismem omezují konverzi angiotensinogenu na angiotensin I a současně nedochází ke zpětnému reaktivnímu zvýšení reninu, které je naopak typické pro léčbu ACE inhibitory či ARB se všemi neblahými účinky spjatými se stavem hyperreninizmu. VDRA taktéž přímo suprimují produkci TGF- β a MCP-1 v mezangálních buňkách glomerulů, které jsou up-regulovány angiotensinem II. Současná léčba losartanem a parikalcitolem se tedy jeví jako velmi výhodná – např. v animálním modelu diabetické nefropatie (u potkanů) signifikantně zmírnila glomerulosklerózu a sklerózu mezangia.

V mezinárodní studii VITAL (Vitamin D receptor activator for Albuminuria Lowering), placebem kontrolované, dvojité slepé, autoři zkoumali 281 diabetiků 2. typu s albuminurií, na chronické léčbě ACE-inhibitorem nebo ARB, kteří byli na dobu 24 týdnů randomizováni k léčbě parikalcitolem v dávce 1 μ g/den nebo 2 μ g/den nebo placebem. Poměr močového albuminu/kreatininu klesl o 20 %, resp. albuminurie o 28 % ve skupině s léčbou 2 μ g/den ve srovnání s placebem. Současně došlo i k mírnému snížení TK. Snížení albuminurie i TK bylo reverzibilní poté, co byla léčba ukončena.

Závěrem tedy lze konstatovat, že selektivní aktivace VDR pomocí parikalcitolu: 1) snížila albuminurii, 2) efekt parikalcitolu na snížení albuminurie (2 μ g/den) byl sdružen s revezibilním snížením eGFR a systolického TK, 3) VDR aktivace pomocí parikalcitolu přidaného k zavedené léčbě blokátory RAS představuje další nový přístup k léčbě nefropatie s proteinurií s cílem zpomalení progresu renální insuficience, 4) k potvrzení renoprotektivního účinku je potřeba provést dlouhodobé studie zaměřené na vyšetření silných renálních a kardiovaskulárních cílových bodů.

prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

www.lf3.cuni.cz

e-mail: rychlik@cesnet.cz

Doručeno do redakce: 4. 7. 2012