

Duální efekt ketoanalog esenciálních aminokyselin a inhibitorů SGLT2 receptorů u seniorů s chronickým onemocněním ledvin: tříleté klinické sledování

Vladimír Teplan^{1,2,3,4}, Naděžda Petejová^{1,2}, Ivo Valkovský^{1,2}

¹Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

²Katedra interních oborů, Lékařská fakulta Ostravské univerzity

³Subkatedra nefrologie, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

⁴Codum, s. r. o., Praha

V posledních dekádách významně roste počet pacientů nad 65 roků věku s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Přes pokrok v technologiích dialýzy a transplantace ledviny jsou tyto léčebné metody z důvodu četných orgánových komplikací u řady pacientů zvýšeně rizikové či dokonce kontraindikované. V našich předchozích studiích jsme prokázali dlouhodobou úspěšnou konzervativní léčbu chronického onemocnění ledvin CKD stadia 3b–4 podáváním modifikovaných nízkobílkoviny diet (NBD) doplněných ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA) u nemocných nad 80 roků věku. V poslední době byly publikovány významné studie prokazující protektivní účinek inhibitorů SGLT2 receptorů (dapagliglozin i empagliflozin) u renálních pacientů, jak u diabetiků, tak u pacientů s kardiorenálním syndromem (poškození ledvin při srdečním selhávání). Cílem studie bylo tříleté klinické sledování při současném dlouhodobém podávání obou přípravků. V randomizované prospektivní metabolické bilanční studii jsme sledovali po dobu 36 měsíců celkem 42 pacientů ve věkové skupině 65–80 roků s CKD 3b–4 a současným postižením kardiálním či diabetem s limitovaným příjmem proteinů 0,8 g/kg TH/den (NB dieta) a standardní dávkou KA 0,1 g/kg TH/den; 22 pacientů mělo současně i standardní denní dávku inhibitoru receptoru pro SGLT2 10 mg (skupina I). Kontrolní skupinu tvořilo 20 nemocných na standardní léčbě ketoanalogy (skupina II) s odpovídajícími hodnotami glomerulární filtrace (GF) i měřených biochemických parametrů. Při 36 měsíčním sledování jsme u skupiny I prokázali signifikantně vyšší pokles proteinurie a poměru albumin/kreatinin v moči (ACR) : (Ia vs. Ib, $p < 0,025$), jakož i pokles proteinurie a ACR ve srovnání s kontrolní skupinou (Ib vs. IIb, $p < 0,05$). Bylo zachyceno i zlepšení metabolismu dusíkatých látek měřené S urea (Ia vs. Ib i Ia vs. IIb, $p < 0,05$) i proteinového metabolismu (S transferin : Ia vs. Ib, $p < 0,05$). Ve skup. I bylo dále zachyceno zlepšení ranní glykemie, jakož i celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglyceridů ($p < 0,05$). Současně byl ve skup. I (Ia vs. Ib) lépe kompenzován systolický ($p < 0,025$) i diastolický TK ($p < 0,05$) a průměrné hodnoty natriuretického peptidu (NT-pro BNP) se signifikantně snížily ($p < 0,02$). Hodnota glomerulární filtrace byla po celou dobu sledování stabilní. Kompliance nemocných byla dobrá a adherence k dietě přesahovala 80 %. U sledovaných seniorů v CKD 3b–4 st s diabetem a kardiálním postižením bylo při standardní nutriční kontrole dlouhodobé současné podávání NB diety s KA a inhibitorů SGLT 2 receptorů bezpečné a účinné a představuje tak alternativní léčebný postup u nemocných vyšších věkových kategorií se špatnou perspektivou na dialyzační léčbě.

Klíčová slova: chronická renální insuficience, inhibitory SGT2 receptorů, ketoanaloga esenciálních aminokyselin, metabolická studie, senioři.

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Ostravské univerzity,

Katedra interních oborů Lékařská fakulta Ostravské univerzity

vladimir.teplan@seznam.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(7):432-440

Článek přijat redakcí: 16. 7. 2025

Článek přijat po recenzích: 8. 10. 2025

Dual effect of keto amino acids and SGLT2 receptor inhibitors in seniors with chronic kidney disease: three years clinical monitoring

In last decades, there is growing number of seniors over 65 years with chronic kidney disease (CKD). Beside of development in technology of dialysis and kidney transplantation there is a lot of patients who are not indicated for successful management in dialysis – transplantation programme due to serious other organ damages. In our previous studies we have confirmed long-term effectivity of conservative management of CKD 3b-4 on modified low-protein diet (LPD) supplemented with keto amino acids (KA) in old patients over 80 years. In last decade, there were published very important studies supporting protective effect of SGLT2 receptor inhibitors (dapagliflozin and empagliflozin) in CKD patients, in diabetics as well as in patients with cardiorenal syndrome (renal damage in chronic cardiac failure). New modification in conservative management is LDP with keto amino acids and SGLT2 receptor inhibitors simultaneously in long-term follow up. Randomised prospective metabolic balance study comprises for a period of 36 months 42 patients in age group of 65–80 years with CKD 3b-4 on long-term low-protein diet of 0.8 g/BW/day (LP diet) supplemented with keto amino acids in a dose of 100 mg/kg BW/day. At the same time, 22 patients were on medication of 10 mg of SGLT2 receptor inhibitor. Control group consisted of 20 patients in CKD 3b-4 on the same low-protein diet with keto amino acids only (standard management). There was no significant difference in GFR and measured biochemical parameters in Group I and Group II at the start of the study. At the end of the study we confirmed in Group I significant decrease of proteinuria and ACR (Gr Ia vs. Ib, $p < 0.025$), as well as decrease compared to control Group II (Gr IIa vs. IIb $p < 0.05$). We found also better parameters in nitrogen metabolism (S urea, Gr Ia vs. Ib and IIa vs. IIb, $p < 0.05$) and in protein metabolism (S transferin, Gr Ia vs. Ib, $p < 0.05$). In Group I we confirmed correction of fasting glycaemia, as well as of total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides ($p < 0.05$). In Group I (Gr Ia vs Ib) significantly decreased systolic ($p < 0.025$) and diastolic ($p < 0.05$) blood pressure ($p < 0.025$) and values of NT-proBNP (Gr Ia vs. Ib) also significantly decreased ($p < 0.02$). Values of GFR during the follow up stay stable, compliance was very good and adherence to the diet exceeded 80 %. Dual effect of keto amino acids and SGLT2 receptor inhibitors was safe and long term effective with LP diet and offers new alternative for conservative management in risk CKD 3b-4 old patients with diabetes and cardiorenal syndrome.

Key words: chronic renal insufficiency, SGLT2 receptor inhibitors, keto amino acids, metabolic study, seniors.

Úvod

Více než polovina nemocných v dlouhodobém dialyzačním programu přesahuje svým věkem 65 roků a rychle přibývá pacientů ve věkové kategorii stáří, tj. nad 75 let. Přes rozvoj dialyzačních technologií a transplantačního programu proto přibývá nemocných, u kterých biologický věk s dalším orgánovým poškozením neumožňuje transplantaci ledviny, ale často ani dlouhodobou úspěšnou léčbu v dialyzačním programu. Při četných orgánových komorbiditách a při použití současných technologií dialyzační léčby je jejich prognóza špatná. Vážné i kompartment sociálních služeb a celková kvalita života klesá (1, 2).

V posledních letech se objevily studie o úspěšné dlouhodobé konzervativní léčbě s podáváním modifikovaných nízkobílkovinných diet doplněných ketoanalogy esenciálních aminokyselin u nemocných nad 80 roků věku (3–6). Jejich více než dvouletá prosperita při nízké hodnotě renální funkce kolem 10 ml/min (0,17 ml/s) ukazuje na možnost konzervativního léčení chronické renální insuficience (CKD 4–5) u indikovaných seniorů jako alternativa dlouhodobé dialyzační léčby. Navíc je třeba vzít v úvahu skutečnost, že ve stáří klesá hodnota glomerulární filtrace, která u seniorů vysokých věkových kategorií dosahuje fyziologicky kolem 50 % úrovně glomerulární filtrace ve věku 20–30 let (7–8). Snížená hodnota glomerulární filtrace proto musí být vztažena k věku pacientů. K podpoře léčebné alternativy konzervativní nefrologie přispívají i závěry deklarující, že pozdější zahájení dialyzačního léčení u seniorů může prodloužit období kompenzace při konzervativní léčbě v predialýze a celkově prodloužit dobu aktivního života těchto

nemocných. Současně užívané výpočtové hodnocení glomerulární filtrace u seniorů je často zatížené značnou chybou danou sníženou hodnotou sérového kreatininu při úbytku svalové hmoty (7–9). Jsou ale také přítomny další změny elektrolytového a vodního metabolismu, které jsou charakteristické pro vyšší seniorský věk.

Dlouhodobé bilanční studie prokázaly protektivní metabolický účinek ketoanalog esenciálních aminokyselin u nemocných s chronickým onemocněním ledvin, u diabetiků i nediabetiků. Efekt ketoanalog je hemodynamický i metabolický, a to glomerulární i tubulární (10).

V poslední době byly publikovány významné studie prokazující protektivní účinek inhibitorů SGLT2 receptorů (dapagliflozin i empagliflozin) u renálních pacientů, jak u diabetiků, tak u pacientů s kardiorenálním syndromem (poškození ledvin při srdečním selhávání). Dochází zde vedle blokády transportu glukózy též k ovlivnění transportu Na v proximálním tubulu ledviny, k ovlivnění systému RAS (renin-angiotenzin-aldosteron), a tím vedle snížení TK, proteinurie i k přímému ovlivnění progresu renálního onemocnění včetně zlepšení metabolické kompenzace diabetu i kardiální insuficience (11–14).

Nová léčebná alternativa konzervativní nefrologie je v současném podávání obou přípravků, a to v rámci již dlouhodobě používané léčby dietou s ketoanalogy s potenciací pozitivního efektu v oblasti ledvin, diabetu i srdce. Limitace je dána úrovní renální funkce (s rizikem ev. hyperkalemie při aktivaci RAS při poklesu GF pod 0,33 ml/s), což lze upravit podáváním diuretika typu furosemidu, který tyto pacienti většinou již dlouhodobě užívají. Model studie navazuje na naše dlouholeté klinické

zkušenosti s podáváním ketoanalog; z inhibitorů SGLT2 receptoru byl podáván dapagliflozin (u diabetiků) či empagliflozin (při postižení kardiálním), vždy 10 mg 1× denně (15).

Metodika

Metodika a soubor nemocných

Po dobu 36 měsíců jsme sledovali celkem 42 pacientů ve věkové skupině 65–80 roků s chronickým onemocněním ledvin (CKD) ve stadiu 3b–4 a současným postižením kardiálním či diabetem. Dle našich zkušeností jsme využili model standardní dlouhodobé metabolické studie s limitovaným příjmem proteinů na 0,8 g/kg TH a den doplněnou dávkou ketoanalog esenciálních aminokyselin (KA) 0,1 g/kg TH/den. U 22 pacientů byla současně podávána standardní dávka inhibitoru SGLT2 receptoru, a to 10 mg dapagliflozinu u 11 pacientů či 10 mg empagliflozinu též u 11 pacientů (skupina I). Kontrolní soubor tvořilo 20 nemocných při standardní léčbě ketoanalogy (skupina II) s odpovídajícími hodnotami renální funkce i metabolických parametrů.

Studie byla designována jako prospektivní randomizovaná metabolická studie. Randomizace byla standardní počítačovou metodou. Statistické hodnocení této studie bylo provedeno standardními metodami s přihlédnutím k předchozí multicentrické metabolické studii, především nepárovým t-testem (Mann-Whitney rank-sum) neparametrický test. Výsledky tohoto dlouhodobého metabolického sledování budou srovnány i s výsledky mezinárodní metabolické studie CEKAD (2). Celkové statistické hodnocení získaných výsledků bude provedeno párovým a dvouvýběrovým t-testem, chí-kvadrát testem a Fisherovým testem. Výsledky byly vyjádřeny v hodnotách průměrů $\pm$ SD, statistická signifikance $p < 0,05$, NS = nesignifikantní závislost.

Dlouhodobý dietní program byl připraven dle individuální nutriční tolerance za základě výpočtu tabulkových hodnot živin s laboratorní kontrolou odpadů minerálů a dusíku urey dle upraveného výpočtu pro dusíkovou bilanci dle známé Maronihovo rovnice.

Všichni pacienti byli podrobně poučeni o průběhu sledování a podepsali v souladu s Helsinskou deklarací informovaný souhlas.

Doba sledování každého pacienta činila 36 měsíců a individuální kontrola byla v pravidelných dvouměsíčních intervalech včetně kontroly laboratorních parametrů, a to za podmínek ambulantního poliklinického sledování (CODUM, s. r. o., poliklinika Praha 4 Modřany, Soukalova 3355) v časovém horizontu 1. 1. 2020 – 31. 5. 2025.

Studii zahájilo celkem 42 pacientů (22 ve skupině I (při zahájení označena Ia a při ukončení Ib) a 20 ve skupině II (při zahájení skupina IIa a při ukončení IIb), kteří byli postupně zařazováni. Všichni byli po stránce interní kompenzování a schopni i ochotni k dlouhodobé konzervativní léčbě CKD. Vzhledem k víceorgánovému postižení (ICHs, hypertenze, diabetes, ICH DK, varixy DK, CHOPN) bylo pokračováno ve stávající léčbě, která byla dle aktuální potřeby upravována (diuretika, antihypertenziva, kardiotonika, antidiabetika, vazotonika či vazodilatancia, bronchodilatancia). Současně byly dle aktuálních hladin doplňovány preparáty Ca a aktivního vitamínu D. Nebyly podávány standardní P vazače vzhledem k efektu ketoanalog na Ca–P metabolismus a hladinu PTH.

Studii za uvedených podmínek dokončilo celkem 38 pacientů:

Důvodem předčasného ukončení studie bylo zhoršení funkce jiných orgánových systémů, především kardiovaskulární etiologie (1× IM, 1× CMP, 1× maligní Tu GIT). Jeden nemocný ze skup. I při zhoršení kardiální kompenzace s pokračující progresí renální insuficience zahájil pravidelnou hemodialyzační léčbu ve 3. roce sledování.

Všichni pacienti měli individuálně modifikovanou standardní nízkobílkovinnou dietu obsahující 0,8 g proteinu/kg TH/den s deklarovaným energetickým příjmem 135–140 kJ/kg TH/den. Vzhledem k věkovým kritériím s předpokládaným úbytkem svalové a kostní hmoty nebyl výpočet příjmu proteinu adjustován na optimální TH, ani snižován pod bílkovinné minimum 0,8 g/kg TH a den. Doporučené složení diety zohledňovalo též individuální mastikační a digesční limity jednotlivých nemocných. Složení diety respektovalo poměr živočišné vs. rostlinné bílkoviny v poměru 1 : 1 a byla současně hodnocena i adherence k dietě.

Současně byly sledovány základní antropometrické parametry (TH, BMI, svalová hmota, kaliper a síla stisku ruky hand grip). Všem pacientům byla doporučena pravidelná pohybová aerobní aktivita formou chůze či odpovídající aktivity (rotoped, míč, posilovací cviky HK i DK na místě) alespoň 1 hodinu denně, a to v souladu s jejich fyzickými možnostmi. Při každé kontrole byly zkontrolovány dodržované dietní parametry včetně odhadu příjmu bílkovin z výpočtu odpadů močovin v moči/24 hod. a odpadů fosfátů, ale i Na a K ke kontrole jak příjmu kuchyňské soli v dietě, tak z možného rizika zvýšených ztrát při podávání diuretik, což souhrnně sloužilo i k hodnocení compliance.

Pro přepočet vyloučeného množství urey v moči na příjem bílkovin či aminokyselin je nutno vědět, že z 1 g bílkovin vzniká kolem 5,5 mmol urey a 80 % vytvořené urey se vylučuje močí. K prakticky snadno dosažitelným indikátorům intenzity proteinového metabolismu patří výpočet množství metabolizovaného (a za předpokladu vyrovnané metabolické bilance i přijatého) proteinu na podkladě množství urey vyloučené do moči v mmol za 24 hodin dle vzorce: (Uurea. V) 0,25 (za předpokladu, že se fekálně vylučuje u těchto nemocných kolem 0,031 g N/kg/den).

Výsledky

Vybrané laboratorní parametry studie jsou přehledně shrnuty v tabulce 1.

Studii úspěšně dokončilo ze 42 zahajujících celkem 38 pacientů, z toho 20 ve skupině I a 18 ve skupině II. Během sledovaného období byla velmi dobrá adherence k podávané NBD s KA i celková compliance. Současné podávání inhibitorů SGLT2 receptoru ve skupině I bylo velmi dobře tolerováno. Většina pacientů prováděla dle svých možností doporučenou pravidelnou pohybovou aerobní aktivitu (nejčastěji formou chůze, často i s pomocí druhé osoby).

Jak ukazuje tabulka 1, neprokázali jsme významnější rozdíly mezi oběma sledovanými skupinami ve výpočtových i měřených hodnotách glomerulární filtrace (GF) pomocí clearance kreatininu (CKD-EPI, CKD-MDRD a Ckr se sběrem moči) na začátku sledování (skup. Ia a IIa) ani na konci sledovaného období (skup. Ib vs. skup. IIb) a během 36měsíčního sledování se renální funkce signifikantně nezhoršila. Jednotlivé přechodné zhoršení funkce bylo vyvoláno zhoršením kardiální kompenzace (kardiorenální syndrom) většinou s nutností léčby diuretiky. Po kardi-

Tab. 1. Klinické a biochemické parametry u seniorů s chronickým onemocněním ledvin stadia CKD 3b–4 při podávání ketoanalog esenciálních aminokyselin (KA) a inhibitorů SGLT2 receptorů (SGLT2) (Skup. I) a v kontrolní skupině (KA) (Skup. II) na začátku (a) a konci (b) 36měsíčního sledování

Parametr	Skupina Ia	Skupina IIa	Skupina Ib	Skupina IIb	Stat. sign. skup. Ia vs. Ib	Stat. sign. skup. IIa vs. IIb
Počet pts	22	20	20	18	NS	NS
Pohlaví (M/Ž)	11/11	10/10	9/11	9/9	NS	NS
Věk (roky)	75 ± 6	73 ± 8	78 ± 6	76 ± 7	NS	NS
BMI (kg/m ²)	26,7 ± 7,8	28,8 ± 8,6	27,5 ± 5,6	28,1 ± 8,2	NS	NS
Skr (μmol/l)	202,3 ± 45,5	195 ± 76,2	195 ± 68,2	210 ± 56,3	NS	NS
Surea (mmol/l)	18,2 ± 6,7	16,5 ± 7,7	10,6 ± 6,4	15,6 ± 5,4	p < 0,05	p < 0,05
CKD-EPI (ml/s/1,73 m ²)	0,43 ± 0,05	0,45 ± 0,07	0,48 ± 0,06	0,46 ± 0,05	NS	p < 0,05
CKD-MDRD (ml/s/1,73 m ²)	0,44 ± 0,08	0,46 ± 0,07	0,46,5 ± 0,05	0,45 ± 0,07	NS	NS
Ckr kor (ml/s/1,73 m ²)	0,54 ± 0,06	0,55 ± 0,05	0,56 ± 0,07	0,54 ± 0,08	NS	NS
ACR (mg/mmol)	137,5 ± 75	99,6 ± 45	38,5 ± 22,7	101 ± 50	p < 0,025	NS
Proteinurie (g/l)	0,75 ± 0,02	0,52 ± 0,18	0,45 ± 0,09	0,98 ± 0,08	p < 0,025	NS
PTH (pmol/l)	9,1 ± 7,7	12,7 ± 4,8	8,27 ± 5,7	9,06 ± 3,4	NS	NS
Glykemie (mmol/l)	8,39 ± 3,75	7,56 ± 5,45	5,54 ± 2,85	7,87 ± 5,62	p < 0,05	NS
HbA _{1c} (mmol/mol)	44,6 ± 3,6	46,7 ± 2,5	43,2 ± 2,1	45,4 ± 3,7	NS	NS
Cholesterol (mmol/l)	6,0 ± 1,9	5,8 ± 1,7	5,2 ± 1,6	5,7 ± 1,1	p < 0,05	NS
LDL-chole (mmol/l)	3,8 ± 1,2	3,6 ± 1,5	2,7 ± 1,6	3,5 ± 1,2	p < 0,05	NS
HDL-chole (mmol/l)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,1	NS	NS
TG (mmol/l)	3,8 ± 1,7	3,7 ± 1,5	2,9 ± 1,1	3,6 ± 1,2	p < 0,05	NS
Albumin (g/l)	42,2 ± 3,2	43,1 ± 2,8	44,3 ± 1,8	43,8 ± 2,2	NS	NS
Transferin (g/l)	2,7 ± 0,2	3,0 ± 0,5	3,5 ± 0,4	3,1 ± 0,3	p < 0,05	NS
TK syst (mm Hg)	148 ± 7	140 ± 8	130 ± 5	138 ± 6	p < 0,025	NS
TK diast (mm Hg)	92 ± 5	94 ± 4	85 ± 6	87 ± 6	p < 0,05	NS
NT-proBNP (ng/l)	1 276 ± 294	658 ± 196	478 ± 176	506 ± 156	p < 0,02	NS

Skup. Ia – KA + SGLT2 – začátek sledování

Skup. Ib – KA + SGLT2 – konec sledování

Skup. IIa – KA – začátek sledování

Skup. IIb – KA – konec sledování

Statistické hodnocení: nepárový t-test / Mann-Whitney rank-sum / neparametrický test

Hodnoty jsou průměry ± SEMs. NS = nesignifikanční významnost. Statistická významnost skup. I a vs. skup. IIa na začátku studie NS

Vysvětlivky symbolů parametrů v tabulce 1:

BMI – body mass index; CKD-EPI – odhadovaná (estimated) glomerulární filtrace ze sérového kreatininu dle vzorce pro výpočet CKD-EPI; CKD-MDRD – odhadovaná (estimated) glomerulární filtrace ze sérového kreatininu dle vzorce pro výpočet CKD-MDRD; Ckr kor – měřená glomerulární filtrace se sběru moči/24 hod. korigovaná na těl. povrch 1,73 m²; ACR – poměr albumin/kreatinin v ranní moči; PTH – sérový parathormon; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; NT-proBN – sérový natriuretický peptid, snížení hodnot = zlepšení kardiální funkce

ální kompenzaci jsme pozorovali opět zlepšení funkce. Analogická situace nastala při krátkodobém onemocnění GIT spojeným s průjmy, kdy opět minerálová a vodní úprava stabilizovala renální funkci. Také infekční onemocnění (viróza, zápal plic) spojené s vyšší tělesnou teplotou přechodně zhoršilo renální funkci.

Při 36měsíčním sledování jsme u skupiny I prokázali signifikantně vyšší pokles proteinurie a ACR (Ia vs. Ib, p < 0,025), jakož i pokles proteinurie a ACR ve srovnání s kontrolní skupinou II (Ib vs. IIb, p < 0,05). Bylo zachyceno zlepšení metabolismu dusíkatých látek měřené S urea (Ia vs. Ib i Ia vs. IIb, p < 0,05) i proteinového metabolismu (S transferin: Ia vs. Ib, p < 0,05). Ve skupině I bylo dále zachyceno zlepšení ranní glykemie, jakož i celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglyceridů (Ia vs. Ib, p < 0,05). Současně byl ve skupině I (Ia vs. Ib) lépe kompenzován systolický (p < 0,025) i diastolický TK (p < 0,05) a průměrné hodnoty NT-pro BNP se signifikantně snížily (p < 0,02). Hodnota glomerulární filtrace byla po celou dobu sledování stabilní. Compliance nemocných s konzervativním léčebným postupem byla dobrá a adherence k dietě přesahovala 80%.

Během celého sledování v rámci metabolické studie byly v obou skupinách stabilizované sledované nutriční a metabolické parametry

(albumin, transferin, KO, Na, K, Ca, P, PTH, Fe) i základní antropometrické parametry (TH, BMI, svalová hmota, kaliper, svalová síla hand grip).

Tabulka 2 ukazuje užití individualizované modifikace nízkobílkovinných diet (NBD) s ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA) ve vztahu k renální funkci u seniorů vyjádřené hodnotou kreatininu. Vzhledem k pokračujícímu úbytku svalové hmoty ve vyšších věkových skupinách, ev. již i sarkopenii, je třeba upravit zařazení do skupin ve srovnání s mladší věkovou kategorií. Z hodnoty koncentrace stanoveného kreatininu se běžně výpočtem stanovuje odhadovaná hodnota glomerulární filtrace (e-GF), která je však často i vzhledem k hydrataci při užívání diuretik či při otocích nepřesná. Přesnější dostupný výsledek poskytuje i historická clearance kreatininu se sběrem moči/24 hod., ovšem s podmínkou přesného sběru, což může být u seniorů obtížné.

Každopádně je třeba zahájit konzervativní léčbu nízkoproteinovou dietou s nutným obsahem 0,8 g kvalitního proteinu/kg TH/den a dostatečným energetickým krytím k metabolickému využití již při relativně nižších hodnotách kreatininu, jak zachycuje tabulka 2, která současně udává i další doporučené složení diety. Velmi výhodné je doplňování ketoanalog esenciálních aminokyselin (KA), které zaručí harmonické

Tab. 2. Doporučené složení modifikovaných nízkobílkovinných diet u seniorů se sníženou funkcí ledvin stadia CKD 3b–4 (s ohledem na předpokládanou redukci svalové hmoty a nižší metabolické využití proteinů, příjem bílkovin neklesá pod 0,8 g/kg TH/den)

Dieta při sérovém kreatininu 150–200 µmol/l	Dieta při sérovém kreatininu 200–350 µmol/l	Dieta při sérovém kreatininu 350–450 µmol/l
0,8 g bílkoviny/kg/den (50 % bílkoviny s vysokou biologickou hodnotou)	0,8 g bílkoviny/kg/den (50–70 % vysoce kvalitního proteinu)	0,8 g bílkoviny/kg/den (50–70 % vysoce kvalitního proteinu)
135–140 kJ/kg/den	135–140 kJ/kg/den	135–140 kJ/kg/den
příjem fosfátů 1–1,2 g/den (33–40 mmol)	příjem fosfátů do 1 g/den (33 mmol)	fosfáty do 1 g/den (33 mmol)
příjem kalcia s ohledem na aktuální hladiny 0,5–1 g	příjem kalcia 0,5–1 g, podle aktuálních kalcemií	1–1,5 g kalcia (včetně Ca v ketoanalogách), podle aktuální kalcemie
příjem natria 80–100 mmol/den, omezujeme při kardiální insuficienci, otocích a hypertenzi	příjem Na 80–100 mmol (bilance příjem–výdej)	příjem Na 80–100 mmol (bilance příjem–výdej)
55–65 mmol kalia (dle aktuální kalcemie a hodnot exkrece kalia)	55–65 mmol kalia (dle aktuální kalcemie a hodnot exkrece kalia)	55–65 mmol kalia (dle aktuální kalcemie a hodnot exkrece kalia)
příjem tekutin volný podle diurézy	příjem tekutin podle vodní a elektrolytové bilance	tekutiny volně podle bilance
ketoanalogy esenciálních aminokyselin v dávce kolem 0,1 g/kg/den (nejčastěji 6–10 tbl./den, podávat spolu s jídlem, případně ihned po jídle), ev. enterální výživa v renální formuli 100 ml/den	ketoanalogy esenciálních aminokyselin v dávce kolem 0,1 g/kg/den (nejčastěji 6–10 tbl./den, podávat spolu s jídlem, případně ihned po jídle), ev. enterální výživa v renální formuli 100 ml/den	ketoanalogy esenciálních aminokyselin v dávce kolem 0,1 g/kg/den (nejčastěji 6–10 tbl./den, podávat spolu s jídlem, případně ihned po jídle), ev. enterální výživa v renální formuli 100 ml/den

spektrum především esenciálních aminokyselin. Pro metabolické využití, ale i z digesčních důvodů, je potřeba podávat KA spolu s NBD (po jídle či s jídlem).

Vzhledem k prokázanému metabolickému i kardiorenálnímu efektu inhibitorů receptoru SGLT2 se jeví jako velmi výhodná kombinace s ketoanalogy, která byla velmi dobře tolerována.

Diskuze

U seniorů je třeba počítat s tím, že příčina renální insuficience má velmi často kombinovanou víceorgánovou etiologii a úprava funkce jednoho orgánu může vést ke zlepšení funkce orgánů dalších a naopak, zhoršení se promítá i do zhoršení funkce ledvin.

Renální nedostatečnost je u pacientů se srdečním selháním častá a má i negativní prognostický význam (16, 17). Výskyt kardiorenálního syndromu v populaci stoupá. Je to dáno stárnutím populace, kdy u starších jedinců je výskyt srdečních chorob a chronického onemocnění ledvin častější. Dále se díky pokrokům v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, zejména akutních koronárních syndromů, hypertenze a nemocných s diabetes mellitus, stále více polymorbidních pacientů dostává do stadia pokročilých orgánových poškození s vysokým rizikem rozvoje kardiorenálního syndromu. Přesná prevalence a incidence kardiorenálního syndromu však není známa. Některé práce ukázaly, že až 30 % jedinců s akutním srdečním selháním má významné snížení ledvinových funkcí (18).

Chronické onemocnění ledvin (CKD) představuje významný nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních chorob. Kardiorenální spojení se manifestuje prostřednictvím srdeční hypertrofie a akcelerované aterosklerózy. Kromě společných patofyziologických mechanismů, jako je anémie, oxidativní stres, zánět, porušený kalciofosfátový metabolismus, inzulinová rezistence, porušený metabolismus lipidů, přispívá ke kardiálnímu poškození u nemocných s CKD zřejmě přímé působení některých uremických toxinů. Některé práce ukázaly přímý vliv uremického séra na snížení kontraktility a narušení relaxace kardiomyocytů, tedy poškození jak systolické, tak diastolické srdeční funkce (19). U pacientů s chronickým srdečním selháním mělo významně sníženou glomerulární filtraci (< 30 ml/min/m²) až 39 %

nemocných ve funkční třídě NYHA (New York Heart Classification) IV a až 31 % jedinců ve funkční třídě NYHA III.

Onemocnění ledvin je u nemocných s diabetem časté. Z hlediska závažnosti stojí na prvním místě diabetická nefropatie. Velmi časté jsou i komplikace způsobené cévními změnami souvisejícími s hypertenzí a častou aterosklerózou (makroangiopatie). Významné jsou i infekce ledvin a močových cest. Závažnost chronického selhání ledvin u diabetiků je zřejmá i z toho, že podíl diabetiků z celkového počtu dialyzovaných nemocných činí v ČR již více než 40 %, a toto procento dále stoupá se zvyšujícím se věkem nemocných (20).

Mechanismus renálního účinku inhibitorů SGLT2 receptoru – gliflozinů

Základním mechanismem účinku gliflozinů je inhibice transportu glukózy z primární moče do buněk proximálního tubulu, který se děje prostřednictvím transportéru SGLT2, lokalizovaného v S1 segmentu proximálního tubulu ledvin. Působením inhibitorů SGLT2 dochází k inhibici reabsorpce glukózy v proximálním tubulu s navozením glykosurie, doprovázené současně natriurézou a osmotickou diurézou. Efekt je nezávislý na účinku inzulinu a není spojen se zvýšeným rizikem hypoglykémie. Účinnost gliflozinů na snížení glykémie je proporcionální k úrovni glomerulární filtrace, s klesajícím farmakodynamickým účinkem u pacientů se středním stupněm renální dysfunkce (eGF 0,5–1,0 ml/s/1,73 m²) a se ztrátou antidiabetického účinku při eGF < 0,5 ml/s/1,73 m² (21).

Naproti tomu efekty gliflozinů vázané na natriurézu jsou zachovány ve všech stádiích renální insuficience. Zahrnují účinky na tradiční rizikové faktory KV onemocnění – tj. na pokles krevního tlaku, tělesné hmotnosti a urikemie. U diabetiků 2. typu je jejich podávání spojováno s poklesem systolického krevního tlaku o 3–5 mm Hg a diastolického tlaku o 1–2 mm Hg, bez ovlivnění již užívanou přidruženou antihypertenzní medikací. Účinek na redukci tělesné hmotnosti začíná po 3 dnech od zahájení léčby pravděpodobně v důsledku zvýšení diurézy a mírné redukce plazmatického objemu.

Hlavní renoprotektivní účinek gliflozinů je založen na obnovení tubuloglomerulárního feedbacku – autoregulační zpětné vazby, při které je za fyziologických podmínek GF navzdory malým výkyvům

v krevním tlaku a plazmatickém objemu udržována v relativně konstantní úrovni. Působením inhibitorů SGLT2 receptoru dochází ke zvýšení dostupnosti sodíku v distálním tubulu, oblast macula densa vnímá pak tuto zvýšenou nabídku a obnovuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu navozením vazokonstrikce aferentní arterioly. Tímto mechanismem dochází k žádanému poklesu intraglomerulárního tlaku a glomerulární hypertenze (21).

První průlomové výsledky ve smyslu renoprotektivního efektu i u nediabetických nefropatií přinesla studie DAPA-CKD, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2020. Šlo o multicentrickou, randomizovanou, dvojité zaslepenou studii, která zařadila 4 304 pacientů, a v níž dapagliflozin (10 mg) v porovnání s placebem snížil u pacientů s CKD stadia 2–4 nezávisle na přítomnosti DM 2. typu léčených ACEI nebo ARB riziko zhoršení renálních funkcí a úmrtí z kardiovaskulárních nebo renálních příčin o 39 %. Studie také prokázala snížení celkové mortality o 31 % (22).

Kardioprotektivní účinky gliflozinů

Protektivní účinky na kardiovaskulární systém jsou přisuzovány ovlivnění tří cílových orgánů, tj. ledvin, pankreatu a vlastních kardiomyocytů.

Pozitivní ovlivnění KV systému může být vysvětleno více účinky inhibitorů SGLT2 receptoru v ledvinách, zahrnujících snížení glomerulární hyperfiltrace, modulací renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) a zvýšením hladiny erythropoetinu. U diabetiků s glomerulární hyperfiltrací je přítomen zvýšený průtok krve ledvinami (RBF), který může být až o 60 % vyšší než u zdravých jedinců. Za normálních okolností RBF činí 25 % srdečního výdeje, a tak pokles RBF působením gliflozinů může vést k promptnímu a příznivému efektu na přetížení myokardu. Například snížení RBF o 30 % u hyperfiltrujících diabetiků 1. typu odpovídá poklesu srdečního výdeje o zhruba 8 %. Redukce RBF může být jedním z faktorů vedoucích ke zvýšení hladiny erythropoetinu. K tomuto efektu nepochybně přispívá současný účinek v ledvinách, s navozením zvýšené hladiny hemoglobinu a hematokritu z důvodu sníženého plazmatického objemu, s žádoucím zlepšením oxygenace tkání a srdečního návratu (preloadu). Popsaný účinek může být jedním z vysvětlení nepřítomnosti aktivace sympatického nervového systému, což je doloženo stabilní tepovou frekvencí.

Hodnocení účinku inhibitorů SGLT2 receptoru na osu RAAS je modifikováno faktem, že většina pacientů užívá některý z blokátorů této osy (ACEI, inhibitor angiotenzin konvertující enzym, nebo ARB, blokátor receptoru AT1 pro angiotenzin II). Z důvodu zvýšené nabídky Na⁺ v oblasti macula densa je rovněž diskutována možnost suprese sekrece reninu.

Z dalších popisovaných účinků inhibitorů SGLT2 receptoru je známé ovlivnění sekrece glukagonu v alfa-buňkách pankreatu. Vliv glukagonu na srdeční funkci je široce diskutován, s pravděpodobným přispěním glukagonu ke zvýšení tvorby ketolátů v játrech s následným zvýšením cirkulujících ketolátů a možným potencionálním rizikem vzniku euglykemické ketoacidózy. Ketolátky představují efektivnější zdroj ATP (adenozintrifosfátu), a tedy substrát energie pro myokard, ve srovnání s oxidací mastných kyselin.

Kromě výše popsaných efektů je dále studován přímý účinek inhibitorů SGLT2 receptoru na kardiomyocyty, a to vedlejší cestou ovlivněním sodíko-vodíkového kanálu 1 (NHE1) snižujícího množství sodíku v cytosolu a ovlivňujícího současně transport intracelulárního vápníku do mitochondrií.

Efekt na celkovou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu byl opakovaně dokumentován v řadě studií. Na základě dat z provedených metaanalýz k hodnocení primární a sekundární prevence vzniku KV a renálních příhod byl prokázán statisticky významně nižší počet hospitalizací pro srdeční selhání (o 31 %) a omezení progresu renálního postižení (o 45 %). Účinek gliflozinů se dále signifikantně projevil ve sdruženém ukazateli manifestace aterosklerózy (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, úmrtí z kardiovaskulárních příčin), a to snížením o 11 % (11, 21, 23).

Ketoanalogy esenciálních aminokyselin

V chronické renální insuficienci byly opakovaně dokumentovány nálezy abnormálních hladin některých aminokyselin v plazmě a kosterním svalu. Bývají zjišťovány nízké koncentrace především esenciálních aminokyselin, zatímco hladina některých neesenciálních bývá zvýšena (24).

Použití esenciálních aminokyselin a jejich ketoanalog v klinické praxi je těsně spojeno se stanovením minimálního denního potřebného množství esenciálních aminokyselin u zdravých osob. Zjištěné hodnoty jsou uvedeny v tabulce 3.

Významným pokrokem bylo nahrazení plnohodnotných esenciálních aminokyselin jejich keto- a hydroxyanalogy (KA). Uskutečněné studie využily mechanismu reverzibilní transaminace vybraných esenciálních aminokyselin. Podáváním bezdusíkatých „uhlíkových koster“ esenciálních aminokyselin ve formě jejich keto- a hydroxyanalogů vedlo jak k výraznému snížení příjmu exogenního dusíku do organismu, tak k využití části dusíku retinované močovinou k aminaci těchto aminokyselin (25).

U nás dostupné přípravky mají ketoanalogy vázány ve formě kalciových solí, což znamená při obsahu např. 50 mg kalcia v 1 tbl. nezanedbatelný přísun kalcia (přípravek keto- a hydroxyaminokyselin, dietetikum, potravina pro zvláštní účely).

Velikost dávky ketoanalogu esenciálních aminokyselin je závislá na bílkovinném složení diety, hmotnosti nemocného a jeho nutričním stavu. Při neselektivní nízkobílkovinné dietě obsahující 0,6–0,8 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 (10).

Tab. 3. Minimální denní potřebné množství esenciálních aminokyselin u zdravých osob

Isoleucin	700 mg/den
Leucin	1 100 mg/den
Valin	800 mg/den
Lysin	800 mg/den
Methionin/cystin	1 100 mg/den
Fenylalanin/tyrosin	1 100 mg/den
Threonin	500 mg/den
Tryptofan	250 mg/den

Celkový příjem bílkovin (net protein intake) včetně aminokyselin nesmí dlouhodobě klesnout pod 0,7–0,8 g/kg TH/den.

Kontraindikace v podávání ketoanalog jsou hyperkalcemie, uremická gastrointestinální symptomatologie a těžká jaterní léze. Pro nedostatek klinických zkušeností se nedoporučuje podávat přípravek v těhotenství.

Složení ketoanalog je uvedeno v tabulce 4.

Při metabolismu aminokyselin je prvním krokem transaminace na odpovídající ketokyseliny, která probíhá v játrech. 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 izoleucinu je acetyl CoA, který může sloužit jako základní zdroj pro syntézu mastných kyselin. Při neúplné oxidaci leucinu vzniká hydroxymetyl-glutaryl-CoA, základní prekurzor cholesterolu. Valin se metabolizuje na sukcinyl CoA – intermediální metabolit Krebsova cyklu, který má glykogenní účinek. Důležitý je zejména vztah alaninového a glutaminového metabolismu k metabolismu rozvětvených aminokyselin. Rozvětvené aminokyseliny jsou zdrojem alfa-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 alfa-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 protein šetřící účinek byl popsán u ketoanalogu leucinu. Vysoké koncentrace rozvětvených aminokyselin inhibují glukogenezi.

Formou ketoanalog byly podávány aminokyseliny leucin, izoleucin, valin, fenylalanin a methionin. Ostatní esenciální aminokyseliny byly podávány ve své L-formě (lysin, treonin a tryptofan), neboť jejich aminace v organismu byla metabolicky náročná a méně efektivní. V sestavě aminokyselin byly doplněny histidin a tyrosin. V našich podmínkách nebyly většinou prokázány snížené hladiny 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 v chronické renální insuficienci dodnes zcela vyřešena (26, 27, 28).

Vedle ketoanalog lze podávat u nemocných v chronické renální insuficienci 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 krátkodoběji především tam, kde metabolická aktivace ketoanalog (aminace) je porušena – u nemocných s jaterní lézí, v těžkém metabolickém stavu, u diabetiků apod. Také tyto přípravky obsahují vedle osmi esenciálních aminokyselin histidin a tyrosin. Neobsahují kalcium.

Hlavní zásady dietoterapie u seniorů s CKD

Dietologická úprava příjmu bílkovin a energie je určována individuálně podle stupně snížení renálních funkcí a metabolického stavu nemocného (Tab. 2), která se u seniorů liší časnějším zahájením vzhledem k předpokládanému úbytku svalové hmoty, a tedy nižší tvorbě svalového kreatinu a následně kreatininu. Množství přijímaného proteinu se zvyšuje o hodnotu přítomné proteinurie.

U seniorů je nutno počítat s měnící se energetickou potřebou a změnami v intermediálním metabolismu: nevyvážená výživa může být příčinou řady druhotných nemocnění, která negativně ovlivňují možnosti rehabilitace. S postupujícím věkem energetická potřeba relativně klesá, paralelně s hodnotami základního i námahového metabolismu. Celková potřeba energie závisí na energetickém výdeji, který je nižší, takže skutečná energetická potřeba je jen asi dvoutřetinová v porovnání s mladým člověkem (25 roků). Ve vyšším věku dochází k některým metabolickým změnám, ke kterým je nutno při léčbě přihlížet. Obvyklá strava starých osob bývá nevyvážená ve svém složení, mívá příliš vysoký obsah energie a nadbytek tuků, ale nedostatečný podíl kvalitních bílkovin, který může vést k typickým příznakům malnutrice. Jako projev stárnutí se významně uplatňují změny endokrinního systému a je důležité znát reakci jeho složek ve stresových situacích (traumata, operace a náhlá těžká onemocnění). Bývá zvýšena sekrece katecholaminů, především adrenalinu. Jinak probíhá hormonální odpověď podobně jako u mladých osob. Lze předpokládat dostatečnou adaptabilitu na stres. Trávení a resorpce jsou ale méně efektivní a mohou být příčinou různých gastrointestinálních poruch. Malabsorpce a rezultující malnutrice mohou být zaviněny chronickou gastritidou, stavem po resekcích v oblasti trávicího traktu nebo chronickou pankreatitidou. Se zhoršeným trávením a resorpcí je třeba počítat i při výživě podávané sondou: dostatečným zdrojem výživy ale mohou být chemicky nebo nutričně definované diety. U některých onemocnění lze ve stáří použít enterální výživu jako léčebnou metodu (dna, hyperlipoproteinemie), protože výživné směsi většinou neobsahují puriny ani cholesterol (29, 30).

Hlavním účelem léčebné výživy je dosáhnout i u seniorů ideální tělesné hmotnosti pro danou věkovou skupinu a zajistit optimální složení diety s doporučeným poměrem živin. Přívod energie by měl odpovídat poměrům hmotnosti pacienta s přihlédnutím k dalším faktorům, které

Tab. 4. Složení přípravků ketoanalog užívaných v ČR

Ketoanaloga (1 tbl. 600 mg)	mg/1 tbl.
α-keto-isoleucin	67
α-keto-leucin	101
α-keto-valin	86
α-keto-fenylalanin	68
α-hydroxy-methionin	59
L-lysin	75
L-threonin	53
L-tryptofan	23
L-histidin	38
L-tyrosin	30
AMK celkem (mg)	600
Dusík (mg)	36
Ca (mg)	50

se ve vysokém věku mohou uplatňovat. Při špatné komplianci lze užít u seniorů modifikovaného příjmu proteinů v dietě (31, 32). Někteří autoři doporučují vložit do sedmidenního cyklu nízkobílkovinné diety 2 dny s vyšším obsahem bílkovin (až 1 g/kg TH/den). Dle našich zkušeností, s ohledem na dlouhodobý metabolický stav nemocných a jídelní stereotyp, vkládáme většinou 1x týdně jídelní sestavu obsahující až 1,0 g B/kg TH/den. V ostatních případech dáváme raději přednost nutričnímu suplementu či při špatné komplianci a adherenci k dietě přechodu na volnější kontrolovanou dietu s obsahem 0,8 g B/kg TH/den s omezeným obsahem fosfátů. V současné době populární vegetariánská dieta se do určité míry blíží původní italské a bramboro-vaječné dietě německé. Na základě vegetariánské diety lze výhodně sestavit jídelní lístek pro všechny formy nízkobílkovinných diet. Pro nižší obsah esenciálních aminokyselin v některých vegetariánských pokrmech však musí být tyto diety suplementovány, nejlépe ketoanalogy esenciálních aminokyselin. U diety přísně vegetariánské však nestačí samotný přísun rostlinné bílkoviny pokrýt základní potřebu esenciálních aminokyselin a tyto musí být bezpodmínečně suplementovány (33).

Vedle adherence k dietě, kterou můžeme zhodnotit anamnesticky či lépe formou dotazníku, hodnotíme při nízkobílkovinné dietě tzv. komplianci podle odpadu urey a fosfátů do moči za 24 hodin. V našich předchozích studiích bylo prokázáno, že starší nemocní mohou velmi dobře tolerovat nízkobílkovinnou dietu (NBD) doplněnou ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA), která pomáhá dlouhodobě stabilizovat metabolický stav (34).

Vzhledem k horšímu metabolickému využití živin a většímu riziku rozvoje metabolické, iontové a vodní dysbalance nepodáváme v individuálně komponovaných NBD u seniorů nižší příjem bílkovin než je 0,8 g/kg TH/den. Současně jsou diety i více energeticky hodnotné, než je tomu u věkové skupiny do 65 let věku. Velký význam má složení diety u diabetiků, kde musíme současně respektovat z hlediska příjmu sacharidů kompenzaci diabetu. Pro značné riziko sakropenické malnutrice ve vysoké věkové dekádě (nad 80 roků) doporučujeme dietu doplnit enterální výživou ve formě sippingu (v renální formuli složení), a to i k lepší digestci podávaných ketoanalog.

Konzervativním léčením rozumíme postupy spočívající v úpravě či příznivém ovlivňování metabolických a funkčních odchylek při chronic-

ké renální insuficienci a selhání ledvin cestou dietní a medikamentózní (v časných stádiích především léčba hypertenze).

Je důležité zahájit konzervativní léčebné postupy u seniorů již v časném stadiu snížení renálních funkcí v době, kdy hladina sérového kreatininu je lehce zvýšena (dosáhne hodnoty kolem 150 μmol/l) tak, aby všemi dostupnými léčebnými postupy byla zpomalena progres chronického renálního onemocnění a byly upraveny již přítomné metabolické odchylky spojené se sníženou funkcí ledvin. Měla by být také objasněna etiologie základního onemocnění, které by mohlo být přímo léčebně ovlivnitelné.

V poslední době se stále více uplatňuje i pozitivní role střevní mikrobioty, která může být konzervativní léčbou příznivě ovlivněna a která významně zvyšuje metabolické využití živin.

Zatím není dostatek relevantních dat k pravidelnému podávání probiotik, ale složení dietního jídelníčku významně preferuje obsah prebiotik (36–39). Velkou roli hraje i pravidelná fyzická aktivita, která přispívá k udržení svalové hmoty i procesů digestce u seniorů (40).

Závěr

Konzervativní postup léčby pacientů vyšších a vysokých věkových kategorií v chronické renální insuficienci stadia CKD 3b–4 pomocí modifikované individualizované NBD s KA a inhibitory SGLT2 receptorů umožňuje dlouhodobě stabilizovat metabolické parametry i progresi renální insuficience. Je třeba zahájit časněji a pacienty léčit i s ohledem na častá přidružená onemocnění (kardiální insuficience, diabetes). Příjem proteinů nesnižujeme pod 0,8 g/kg TH/den a dávka KA je stejná jako u mladších jedinců. Je třeba sledovat renální funkce a poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy. Vždy je doporučena adekvátní fyzická aktivita, která zlepšuje celkový klinický stav.

U sledovaných seniorů v CKD st 3b–4 s diabetem a kardiálním postižením bylo při standardní nutriční kontrole dlouhodobé současné podávání NB diety s KA a inhibitorů SGLT 2 receptorů bezpečné a účinné a představuje tak alternativní léčebný postup u nemocných vyšších věkových kategorií se špatnou perspektivou na dialyzační léčbě.

Limitací studie je relativně malý počet pacientů, jejich multimorbidita a faktor věkem ovlivněné orgánové dysfunkce.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** Tato studie/publikace/výstup vznikl/a za podpory specifického vysokoškolského výzkumu (MUNI/A/1722/2024), kterou poskytlo MŠMT. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Teplan V, Topinková E. Konzervativní léčení seniorů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu CKD 3b a vyšším. *Geriatr Gerontol.* 2017;6(1):16–22.
2. Valkovský I. Dialyzační léčba u seniorů. In: Teplan V, et al. *Nefrologie vyššího věku.* Praha: Mladá fronta, ed. Aesculap; 2015.
3. Teplan V. Suplementované restriktivní diety u nemocných vyššího věku s onemocněním ledvin. *Vnitř Lék.* 2016;62(12 Suppl 6):6588–6596.
4. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray JD, et al. KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3 Suppl 1):S1–107.
5. Koppe L, Cassani de Oliveira M, Fouque D. Ketoacid analogues supplementation in chronic kidney disease and future perspectives. *Nutrients.* 2019;11:2071. doi:10.3390/nu11092071.
6. Teplan V. Ketoanalogy esenciálních aminokyselin v konzervativní léčbě chronického onemocnění ledvin (CKD) u seniorů vysoké věkové kategorie (80–95 let). *Aktuality v nefrologii.* 2023;29(1):6–17.
7. Fuchs CJ, Hermans WJH, Holwerda A, et al. Branched-chain amino acids and branched-chain ketoacids ingestion increases muscle protein synthesis rates in vivo in older adults: a double-blind, randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;110:862–872.
8. Bellizzi V, Garofalo C, Ferrara C, et al. Ketoanalogue supplementation with non-dialysis diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2022;14(3):441–465.
9. Fouque D, Chen J, Garneata L, Hwang SJ, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Mitch W, Piccoli G, Teplan V, Chauveau P. Adherence to ketoacids/essential amino acids-supplemen-

- ted low protein diets and new indications for patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016;17:63-67.
10. Teplan V. Keto/amino acids in the treatment of chronic kidney disease patients: 30 years experience in 3,000 patients. *Am J Nephrol.* 2005;25(Suppl 1):8-10.
 11. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;7:1115-1122.
 12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;24:2295-2306.
 13. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;4:347-357.
 14. Tavačová D, Václavík J. SGLT2 inhibitors – a new pillar for the treatment of heart failure. *Vnitř Lék.* 2021;67(8):475-478.
 15. Teplan V. Duální metabolický efekt ketoanalog esenciálních aminokyselin a SGLT2 inhibitorů/gliflozinů u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. *Prakt Lék.* 2024;104(3):153A.
 16. Václavík J. News in cardiology. *Vnitř Lék.* 2023;69(1):57-63.
 17. Jelínek L, Václavík J, Lazarová M. Interventions for increasing medication adherence in heart failure patients: a narrative review. *Biomed Pap Fac Univ Palacky Olomouc.* 2024;168(3):200-205.
 18. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation.* 2004;10:1514-1517.
 19. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation.* 2004;8:1004-1009.
 20. Václavík J, Lys Z, Balner T, Bystroň J, Pastucha D, Teplan V. Multimorbidita v klinické praxi. Praha: Grada Publishing; 2023. p.334.
 21. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;15:1436-1446.
 22. Sarafidis P, Ferro CH, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;2:208-230.
 23. Harrington WG, EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127.
 24. Holeček M. Aminokyseliny ve zdraví a nemoci. Praha: Grada; 2022.
 25. Teplan V. Pharmacological features of keto amino acids. *Am J Nephrol.* 2005;25(Suppl 1):S13-14.
 26. Druml W, Cano N, Teplan V. Nutritional support in renal disease. In: Sobotka L, ed. *Basics in Clinical Nutrition.* 5th ed. Praha: Galén (ESPEN); 2019:422-433.
 27. Teplan V. Klinická výživa u pacientů s onemocněním ledvin. In: Kohout P, et al. *Klinická výživa.* Praha: Galén; 2021:663-684.
 28. Cupisti A, Gallieni M, Avesani CA, et al. Medical nutritional therapy for patients with chronic kidney disease not on dialysis: the low protein as a medication. *J Clin Med.* 2020;9:3644. doi:10.3390/jcm9113644.
 29. Teplan V, et al. *Nefrologie vyššího věku.* Praha: Mladá fronta, ed. Aesculap; 2015.
 30. Narasaki Y, Rhee C, Kramer H, et al. Protein intake and renal function in older patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2021;24(1):10-17.
 31. Ikizler TA, Cupari L. The 2020 updated KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2021;50:667-671.
 32. Fouque D, Ikizler TA. Implementing low protein diets in clinical practice in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(10):1643-1645.
 33. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, et al. A practical approach to nutrition, protein-energy wasting, sarcopenia, and cachexia in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2020;49:202-211.
 34. Piccoli GB, Cederholm T, Avesani CM, et al. Nutritional status and the risk of malnutrition in older adults with chronic kidney disease – implications for low protein intake and nutritional care: a critical review endorsed by ERN-ERA and ESPEN. *Clin Nutr.* 2023;42:443-457.
 35. Black AP, Anjos JS, Cardozo L, et al. Does low-protein diet influence the uremic toxin serum levels from gut microbiota in nondialysis chronic kidney disease patients? *J Ren Nutr.* 2018;28(3):208-214.
 36. De Mauri A, Carrera D, Bagnati M, et al. Probiotics supplemented diet for microbiota modulation in patients with advanced chronic kidney disease (ProLow CKD): results from a placebo-controlled randomized trial. *Nutrients.* 2022;14:1637-1949.
 37. Mocanu CA, Semionescu TP, Mocanu AE, Garneata L. Plant-based versus animal-based low protein diets in the management of chronic kidney disease. *Nutrients.* 2021;13:3721-3729.
 38. Koppe L, Fouque D, Soulage CO. The role of gut microbiota and diet on uremic retention solutes production in the context of chronic kidney disease. *Toxins.* 2018;10:155-166.
 39. Petejová N, Teplan V, Martínek A, Zdražil J. Akutní poškození ledvin u kriticky nemocných a střevní dysmikrobie. *Gastroenterol Hepatol.* 2024;78(5):431-439.
 40. Wilkinson TJ, McAdams-DeMarco M, Bennet PN, et al. Advances in exercise therapy in predialysis chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(5):471-479.