

Parykalcytol – agonista receptorów dla witaminy D – zmniejsza albuminurię w cukrzycy typu 2. Badanie kliniczne z randomizacją VITAL (VITamin D and omegA-3 trial)



dr n. med. Tomasz Hryszko
Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem
Dializ, Uniwersytet Medyczny, Białystok

Opracowano na podstawie: de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.

OPIS BADANIA

W cukrzycy często występują powikłania naczyniowe – zarówno mikro-, jak i makroangiopatia. Leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), takie jak inhibitory ACE (*angiotensin-converting enzyme*) lub sartany (ARB – *angiotensin receptor blockers*), zmniejszają chorobowość oraz umieralność związaną z chorobami układu krążenia i nerek. Wynika to między innymi ze zmniejszenia albuminurii w następstwie blokady układu RAA. Stosowanie leków wpływających na układ RAA u pacjentów z cukrzycą nie eli-

minuje zupełnie ryzyka wystąpienia powikłań nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Pozostaje zawsze tzw. ryzyko resztkowe, rezydualne (*residual risk*). Odzwierciedla je wielkość albuminurii, występującej pomimo stosowania leków modyfikujących układ RAA.

Kontrolowane, wieloośrodkowe badanie z randomizacją o akronimie VITAL (*VITamin D and omega-3 trial*), przeprowadzone z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby miało dostarczyć odpowiedzi na pytanie, czy terapia parykalcytolem (agonistą receptorów dla witaminy D) powoduje zmniejszenie albuminurii u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych inhibitorami ACE lub sartanami w optymalnych dawkach. Parametrem oceny końcowej była procentowa zmiana albuminurii po leczeniu. Wyniki analizowano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention to treat*). Do trzech grup przydzielono losowo 281 pacjentów. Przez 6 miesięcy otrzymywali oni placebo, 1 μg lub 2 μg parykalcytolu na dobę. Po zakończeniu badania albuminuria w grupie leczonych parykalcytolem zmniejszyła się o 15% w stosunku do przyjmujących placebo ($p=0,071$). Analiza podgrup wykazała, że leczenie parykalcytolem w dawce 2 $\mu\text{g}/24\text{h}$ powoduje zmniejszenie albuminurii o 18% w stosunku do wykrywanej u pacjentów przyjmujących placebo ($p=0,053$) – różnica ta była na granicy istotności statystycznej. Częstość występowania hiperkalcemii i innych działań niepożądanych nie różniła się w badanych grupach. Na podstawie przeprowadzonego badania autorzy wysnuli wniosek, że dołączenie 2 μg parykalcytolu/24h do optymalnej terapii lekami wpływającymi na układ RAA pozwala bezpiecznie zmniejszyć albuminurię u pacjentów z cukrzycą typu 2, co może przekładać się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych.

Komentarz:



prof. dr hab. med. Michał Myśliwiec
Klinika Nefrologii i Transplantologii,
Uniwersytet Medyczny, Białystok

W cukrzycy typu 2 inhibitory ACE (*angiotensin converting enzyme*) lub sartany (ARB – *angiotensin receptor blockers*) mogą zmniejszać ryzyko chorób układu krążenia i nerek oraz umieralność. Pomimo optymalnej dawki inhibitora ACE lub sartanu utrzymuje się tzw. rezydualne (resztkowe) ryzyko chorób układu krążenia i nerek. Pomimo stosowania inhibitora ACE lub sartanu dłużej niż przez trzy miesiące jest ono proporcjonalne do wielkości utrzymującej się albuminurii. Trwają poszukiwania leków zmniejszających ryzyko rezydualne. Inhibitory reniny zmniejszają białkomocz, ale budzą obawy ich działania niepożądane. Antagoniści receptorów dla aldosteronu mogą podwyższać stężenie potasu. Heparynoidy są mało skuteczne. Obiecujące, ale niepełne i dostępne tylko w komunikatach zjazdowych, są trwające obecnie badania antyoksydantów i inhibitorów tworzenia produktów zaawansowanej glikacji.

Lekiem przynoszącym nadspodziewane korzyści u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek okazał się parykalcytol – pochodna witaminy D, selektywnie aktywująca receptory dla witaminy D, ale charakteryzująca się zmniejszoną zdolnością do podwyższania stężenia wapnia we krwi. Europejsko-amerykańskie badanie przeprowadzili wybitni znawcy tej problematyki pod kierownictwem prof. Dicka de Zeeuwa z Groningen (Holandia). Zwraca uwagę dość duża grupa pacjentów (spośród 904 badanych wybrano 281) i bardzo dobra naukowa jakość badania. Randomizację przeprowadzono za pomocą centralnego komputera, metodą IVRS (*interactive voice response system*) w stosunku 1:1:1. Metoda podwójnie ślepej próby polega na tym, że tabletki parykalcytolu w dawce 1 i 2 μg oraz placebo wyglądały tak samo, a prowadzący badanie oraz pacjenci nie wiedzieli, co komu podawano, aż do zakończenia badania i zgromadzenia wszystkich jego wyników. Analizę wyników przeprowadzono metodą *intention to treat*, czyli w grupach wyodrębnionych stosownie do przydziału losowego. Pozwala to na zachowanie wyjściowego stanu czynników zakłócających (*confounding factors*), bez możliwości jakiegokolwiek zmiany grup aż do zakończenia badania. U 42% chorych w grupie leczonych 2 μg parykalcytolu/i u 14% otrzymujących 1 μg tego leku konieczne było podawanie go trzy razy w tygodniu, głównie z powodu znacznego zmniejszenia stężenia natywnego parathormonu (1-84, *intact PTH* – *iPTH*). Zaletą badania jest też ocena stężenia parykalcytolu w moczu i dobowego spożycia sodu (wykazano szczególne zmniejszenie białkomoczu u osób spożywających dużo sodu: $>178\text{ mmol}/24\text{h}$). Jest to bardzo ważne w świetle badań wykazujących oporność na inhibitory ACE i sartany u takich osób. Stosowanie parykalcytolu poprawiało eGFR i zmniejszało skurczowe ciśnienie tętnicze. Po odstawieniu leku oba te parametry powróciły do wartości sprzed leczenia. Parykalcytol nie miał wpływu na aktywność reninową osocza, stężenie aldosteronu, CRP i $\text{TNF}\alpha$, ale nie można wykluczyć lokalnego wpływu na metabolizm i hemodynamikę w kłębuszkach nerkowych.

Mechanizm zmniejszenia albuminurii przez parykalcytol może być związany z obniżeniem ciśnienia skurczowego. Niewielkie zmniejszenie GFR miało prawdopodobnie małe znaczenie, aczkolwiek parykalcytol mógł także mieć wpływ na metabolizm kreatyniny. Witamina D hamuje układ RAA na wielu etapach: reniny, receptorów (pro)reniny, angiotensynogenu, receptorów AT1 i konwertazy $\text{TNF}\alpha$ -TACE.¹ Hamowanie TACE zwiększa ekspresję korzystnej konwertazy angiotensyny typu 2 – ACE 2. Witamina D powoduje szereg korzystnych zmian: zmniejsza $\text{TGF}\beta$ i $\text{NF}\kappa\text{B}$, CRP, naciek makrofagami oraz proliferację i włóknienie, czego skutkiem jest hamowanie sklerotyzacji kłębuszków nerkowych. Korzystne jest też zwiększenie ekspresji nefryny i zmniejszenie złuszczenia się megaliny pod wpływem witaminy D.

Istotną wadą badania jest fakt, że tylko 43% pacjentów otrzymywało maksymalną dawkę inhibitora ACE lub sartanu, ale efekt działania parykalcytolu w tej grupie był podobny do stwierdzonego u pozostałych pacjentów. Dawki nie zmieniano przez trzy miesiące przed badaniem i przez cały czas jego trwania.

Autorzy pracy zastosowali parykalcytol, który ma mniejsze działanie hiperkalcemizujące niż inne preparaty witaminy D. Można jednak przypuszczać, że także inne preparaty tej witaminy korzystnie

wpływają na nerki, zwłaszcza u osób z niedoborem witaminy D, ze względu na jej działanie pleotropowe.^{2,3} Stężenie witaminy D we krwi zmniejsza się w miarę spadku filtracji kłębuszkowej (GFR), korelując ujemnie z wielkością białkomoczu, zaś dodatnio z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pacjenci z cukrzycową chorobą nerek są szczególnie predysponowani do niedoboru witaminy D, gdyż jest ona związana z białkiem traconym z moczem. Dodatkowo skutkiem białkomoczu jest zmniejszenie liczby receptorów dla witaminy D w cewce nerkowej, koniecznych w procesie α -hydroksylacji. Zmniejsza się więc wytwarzanie czynnej formy witaminy D, co potęguje jej niedobór. Obecnie zaleca się oznaczanie stężenia witaminy D we krwi, począwszy od trzeciego stadium przewlekłej choroby nerek (PChN), i jej uzupełnianie, zwłaszcza w miesiącach zimowych. Skóra pacjentów z PChN ma upośledzoną absorpcję promieniowania ultrafioletowego, jednak jest zdolna do wytwarzania witaminy, dlatego latem jej niedobór jest mniejszy. Obserwacyjne badania wykazały, że stosowanie witaminy D było związane ze zmniejszeniem umieralności chorych hemodializowanych. Zastosowanie aktywnych preparatów witaminy D wymaga jednak kontroli kalcemii oraz iPTH.

Omawiana praca wskazuje na możliwość nefroprotektoryjnego działania parykalcytolu, ale konieczne są dalsze badania, na większej grupie dłużej leczonych pacjentów z PChN, oceniające jego wpływ nie tylko na albuminurię, ale także na podwojenie stężenia kreatyniny i umieralność.

Piśmiennictwo:

1. Thomas MC, Cooper ME. Into the light? Diabetic nephropathy and vitamin D. *Lancet* 2010;376:1521-1522.
2. Myśliwiec H, Myśliwiec M. Rola witaminy D w ustroju. *Medycyna po Dyplomie* 2007;16:130-135.
3. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A et al. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2850-2865.