

Witamina D i aktywne jej metabolity – przedmiotem kontrowersji w terapii chorych z przewlekłymi chorobami nerek

**Praca jest komentarzem do dyskusji toczącej się nad pracą Palmera i wsp., w której w oparciu o metaanalizę 76 triali stwierdzono brak korzyści terapii witaminą D i jej analogami u chorych z przewlekłymi chorobami nerek.
(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 239-240)**

Vitamin D and its active analogues – object of controversy in the therapy of patients with chronic kidney diseases

**This paper is a commentary to the discussion raised by the paper of Palmer et al. in which a metaanalysis of 76 trials did not confirm benefits of treatment with vitamin D and its analogues in patients with chronic renal disease.
(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 239-240)**

W grudniu 2007 r. w czasopiśmie *Annals of Intern Med.* opublikowana została praca będąca metaanalizą opublikowanych randomizowanych badań nad skutecznością leczniczą witaminy D i aktywnych jej metabolitów u chorych z przewlekłymi chorobami nerek – PChN [6]. Ta metaanaliza objęła badania realizowane w przedziale czasowym od 1966 do 2007 roku. Metaanalizie poddano wyniki 76 triali uzyskanych u łącznie 3667 chorych. Pracę tę komentowałem na łamach czasopisma *Medycyna Praktyczna* 2008, 8, str. 150-153. Mając na uwadze fakt, że wnioski ww. pracy Palmera mogą spowodować duże zamieszanie wśród nefrologów, postanowiłem rozszerzyć mój komentarz udostępniając go szerokim rzeszom lekarzy a przede wszystkim nefrologom.

Wśród ważnych wniosków ww. metaanalizy następujące zasługują na wyeksponowanie:

a) Istnieje niedostateczna liczba badań randomizowanych dotyczących wpływu witaminy D i jej metabolitów na śmiertelność i wskaźniki stanu zdrowia u chorych wszystkich stopni niewydolności nerek.

b) Dostępne wyniki badań nie potwierdzają powszechnie zaakceptowanego przekonania nefrologów, że kontrola wtórnej nadczynności przytarczyc przy pomocy wspomnianych leków u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek nie przynosi tym chorym udowodnionych korzyści mierzonej śmiertelnością, długością niezbędnych hospitalizacji i innymi wskaźnikami.

c) Witamina D i aktywne jej metabolity nie wykazują spodziewanego efektu supresyjnego na stężenie PTH u wszystkich chorych.

d) Leki te wprawdzie obniżają stężenie PTH o 17 pmol/l (~ 153 pg/ml) równocześnie jednak indukują wzrost kalcemii i fosfatemii, tj. stężenia czynników nie tylko wpływających na sekrecję PTH, ale również na układ sercowo-naczyniowy.

e) Wyniki metaanalizy nie wskazują na potrzebę rutynowego stosowania witaminy D i jej metabolitów u chorych dializowanych lub u chorych z mniejszym stopniem niewydolności nerek.

f) Stosowane praktyki w zakresie leczenia chorych z PChN ww. lekami są nie tylko kosztowne, ale nie przynoszą tym chorym udowodnionych korzyści lecz mogą nawet być szkodliwe.

W tym samym numerze czasopisma *Ann. Intern. Med. Tonelli* [10] komentując wyniki metaanalizy Palmera i wsp. wymienia ograniczenia każdej metaanalizy (tym bardziej że omawiana metaanaliza dotyczy 76 badań wykonanych na przestrzeni przeszło 30 lat) jednoznacznie popiera wnioski metaanalizy Palmera i wsp. twierdząc, że suplementacja witaminy D i jej analogów u chorych z PChN, choć teoretycznie uzasadniona (celem jest normalizacja stężenia 1,25(OH)₂D u tych chorych) oparta jest na słabych dowodach i wymaga dalszych badań mających na celu określenie korzyści i szkód stosowania tych leków w oparciu o oznaczanie twardych kryteriów końcowych.

W pierwszym styczniowym numerze *BMJ* z 2008 r. pojawił się komentarz redakcyjny poświęcony metaanalizie wykonanej przez Palmera i wsp. [1] W komentarzu tym redakcja czasopisma potwierdza niedoskonałości dotychczasowych triali dotyczących oceny skuteczności leczniczej witaminy D i jej analogów u chorych z PChN, w większości opartych na kryteriach surogatowych a nie twardych kryteriach końcowych.

Zaledwie miesiąc później pojawiła się praca przeglądowa w czasopiśmie *Lancet* poświęcona aktywnym analogom witaminy D [9] podkreślając, że korzystne efekty kliniczne tych leków stwierdzone w badaniach obserwacyjnych są zapewne plejotropowe i zależne od interakcji efektów pobudzenia receptora VDR w komórkach różnych narządów. Autor konkluduje, że wyniki tych badań obserwacyjnych wymagają potwier-

Franciszek KOKOT

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii SUM w Katowicach
Kierownik: Prof. dr hab. Andrzej Więcek

Słowa kluczowe:

- witamina D
- analogi witaminy D
- przewlekłe choroby nerek

Key words:

- vitamin D
- vitamin D analogues
- chronic kidney diseases

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Franciszek Kokot
Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii SUM
40-027 Katowice, ul. Francuska 20/24

dzenia w randomizowanych badaniach kontrolnych.

Jak można było się tego spodziewać praca *Palmera* i wsp. wywołała żywy odzew wśród nefrologów, czego wyrazem jest między innymi komentarz *K. Olgaard* i *Ewy Lewin* na łamach NDT [5] oraz riposta *Palmera* [7] i *Tonelli'ego* [11] (nie pozbawione akcentów emocjonalnych). *Olgaard* i *Lewin* potwierdzając ograniczenia, jakie związane są z większością metaanaliz, ostro protestują przeciw twierdzeniom zawartym w „Komentarzu redakcyjnym” cytując: „*In the meantime it is hard to argue strongly for the use of vitamin D in patients receiving dialysis or those with less severe forms of chronic kidney disease. Current practices are costly but provide no proven benefit despite their theoretical appeal, and they have the potential to harm.*”

Nasuwa się pytanie, jak ma się zachować przeciętny nefrolog, skoro koryfeusz nefrologii światowej nie mają wyrobionego zdania, co do korzyści (a może i szkód) związanych z terapią analogami witaminy D?

Sądzę, że każdy nefrolog musi być świadomy faktu, że suplementacja brakującego składnika we krwi osób dotkniętych PChN nie zawsze wymaga jego „normalizacji” (normalne stężenie niekoniecznie musi być wskazane w stanie chorobowym). Ponadto musi pamiętać, że przedawkowanie witaminy D i jej analogów może być związane z poważnymi objawami niepożądanymi (hiperkalcemia, hiperfosfatemia, adynamiczna choroba kości). W końcu pamiętać należy o plejotropowym działaniu analogów witaminy D (wpływ na erytropoezę, odporność komórkowo zależną, układ sercowo-naczyniowy, układ hormonalny, procesy proliferacji i apoptozy, itd.), które szczególnie u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek mogą być równoważne (jeśli nie ważniejsze) efektem biologicznym tych hormonów na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Ten fakt może tłumaczyć dlaczego w bada-

niach obserwacyjnych wykazano korzystny wpływ analogów witaminy D na przeżycie chorych dializowanych, przy czym wpływ ten nie zależał ani od kalcemii, fosfatemii i stężenia PTH [2-4,8]. Toteż określenie stanu gospodarki witaminy D parametrami takimi jak stężenie wapnia, fosforanów, PTH a nawet 25-OH-D we krwi jest niewątpliwym uproszczeniem złożonych szlaków metabolicznych stymulowanych lub hamowanych na poziomie komórkowym lub jądrowym przez aktywne metabolity witaminy D. Nie mam wątpliwości co do potrzeby stosowania aktywnych metabolitów witaminy D u chorych z PChN monitorując nie tylko parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej, ale również stanu klinicznego, które są nie mniej ważne niż parametry biochemiczne. Zarówno *Palmer* i wsp. jak i *Tonelli* w swoich wypowiedziach wydają się nie doceniać stanu wiedzy współczesnych nefrologów, którzy, jak rzadko w której dziedzinie medycyny, dobrze znają aktualny stan wiedzy w tej dziedzinie. Chcę tylko wspomnieć, że na występowanie nefrotoksyczności witaminy D nefrolodzy polscy zwrócili uwagę jeszcze w latach 60., kiedy pediatrzy zmuszeni byli do stosowania końskich dawek witaminy D (300.000 jednostek, 2 x w odstępach kilkumiesięcznych) niemowlętom. To zaowocowało gigantycznym wzrostem zawałów mięśnia sercowego 30 lat później. To dzięki nefrologom unieważniono obowiązujący wówczas przepis przymusowego podawania witaminy D w pierwszych miesiącach życia. Chcę przez to powiedzieć, że nie tylko nasi, koledzy-nefrolodzy za granicą, ale również w kraju, doskonale wiedzą jak dawkować, ile i komu potrzebna jest witamina D. Nefrolodzy doskonale wiedzą, że reakcja biologiczna na witaminę D i jej analogi jest bardzo indywidualna i efekty są plejotropowe (nie znajdują zawsze odzwierciedlenia w zmianach kalcemii, fosfatemii i stężeniu PTH), że okno terapeutyczne tych leków jest bardzo wąskie oraz, że leki te jako

rozpuszczalne w tłuszczach, są trudno usuwalne z ustroju (głównie z żółcią). Objawy niepożądane tych leków spowodowane są najczęściej ich przedawkowaniem przez chorych lub członków rodziny (traktujące te leki jako „nieszkodliwe, życiodajne cukierki”. Tak więc jestem przekonany o tym, że obawy *Olgaard* są przedwczesne, przynajmniej w Europie, gdzie można zaufać rzetelnej wiedzy nefrologów, a wnioski metaanalizy *Palmera* powinny być poddane krytycznej ocenie przez grupę ekspertów lub nowe randomizowane badania z twardymi punktami końcowymi.

Piśmiennictwo

1. **Editorial:** All you need to read in the other general journals, *Brit. Med. J.* 2008, 336, 16.
2. **Kalantar-Zadeh K., Kuwae N., Regidor D.L. et al.:** Survival predictability of time - varying indicators of bone disease - calcium obsession, vitamin D, and binder confusion. *Kidney Int.* 2006, 70, 771.
3. **Kovesdy C.P., Mehrota R., Kalantar-Zadeh K.:** Battleground: chronic kidney disorders mineral and bone disease - calcium obsession, vitamin D, and binder confusion. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 168.
4. **Maalouf N.M.:** The noncalcitropic actions of vitamin D: recent clinical developments. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 17, 408.
5. **Olgaard K., Lewin E.:** The use (or misuse) of Vitamin D treatment in CKD and dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 1786.
6. **Palmer S.C., McGregor D.O., Macaskill P. et al.:** Metaanalysis: Vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2007, 147, 840.
7. **Palmer S., Strippoli G.:** Reply. Vitamin D compounds in chronic disease: change may be needed for good! Reply. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 1789.
8. **Tentori F., Hunt W.C., Stidley C.A. et al.:** Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogues. *Kidney Int.* 2006, 70, 1858.
9. **Thadhani R.:** Activated vitamin D sterols in kidney disease. *Lancet* 2008, 371, 542.
10. **Tonelli M.:** Vitamin D in patients with chronic kidney disease: nothing new under the sun. *Ann. Intern. Med.* 2007, 147, 880.
11. **Tonelli M.:** Reply. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 1792.