

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. Gr 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 zatíženo 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