



Magdalena Jankowska, Hanna Storoniak, Przemysław Rutkowski

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku

# Zaburzenia gospodarki witamin rozpuszczalnych w wodzie u pacjentów hemodializowanych

## Disorders of water-soluble vitamins in haemodialysis patients

### ABSTRACT

The deficiency of water soluble vitamins is prevalent in maintenance haemodialysis patients and may be associated with increased mortality. The study is a review of the literature concerning vitamin di-

sorders and it summarizes experts recommendations regarding vitamin supplementation in haemodialysis patients. It also provides some practical guidance of implementation of these recommendations in Poland.

**Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 1, 5–13**

**Key words: vitamins, haemodialysis**

### WSTĘP

Niedobór witamin rozpuszczalnych w wodzie jest procesem przewlekłym, który rozpoczyna się na długo przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych. Czas konieczny do wyczerpania zapasów tkankowych poszczególnych witamin różni się w sposób zasadniczy, wynosząc od kilku tygodni dla tiaminy czy kwasu foliowego, do ponad roku dla witaminy B12. Do mało charakterystycznych objawów niedoboru witamin należą: obniżona odporność, neuropatia, zaburzenia w metabolizmie lipidów i aminokwasów, megaloblastoza oraz hypersegmentacja leukocytów [1]. Powszechnie uważa się, że chorzy z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) są w szczególnym stopniu narażeni na niedobory witamin rozpuszczalnych w wodzie. Za najistotniejszą przyczynę tej patologii uznaje się zbyt małą podaż witamin w diecie, czemu towarzyszą upośledzone wchłanianie (szczególnie ryboflawiny i kwasu foliowego) oraz nieprawidłowy metabolizm wybranych witamin, między innymi pirydoksyny. Witami-

ny rozpuszczalne w wodzie są także tracone z dializatem w zależności od wielkości ich cząsteczki, od stopnia jej związania z białkiem i czasu trwania leczenia. Straty te mogą być porównywalne z fizjologicznym wydalaniem witamin z moczem obserwowanym u osób zdrowych (pirydoksyna) lub znacznie je przekraczać (kwas foliowy). Wydaje się, że na wielkość strat nie wpływa rodzaj stosowanej błony dializacyjnej (*high-flux* v. *low-flux*) [2].

Zalecenia dotyczące suplementacji witaminami rozpuszczalnymi w wodzie dla chorych hemodializowanych opierają się na opiniach ekspertów [3, 4]. Niebezpieczeństwo kumulacji suplementowanych w nadmiarze witamin oraz niewielka liczba badań spełniających kryteria medycyny opartej na faktach (EBM, evidence based medicine) w tej dziedzinie są przyczyną szczególnej ostrożności w formułowaniu zaleceń dla chorych z CKD. Rekomendowane dawki substytucji według obowiązujących wytycznych dla chorych hemodializowanych podano w tabeli 1.

Mimo udokumentowanych wskazań do suplementacji witaminami rozpuszczalnymi

**Adres do korespondencji:**  
dr n. med. Magdalena Jankowska  
Klinika Nefrologii, Transplantologii  
i Chorób Wewnętrznych,  
Akademia Medyczna w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80–295 Gdańsk  
tel.: (58) 349 25 58  
e-mail: maja@gumed.edu.pl

▶▶ Niedobór w diecie jest tylko jedną z przyczyn zwiększonego ryzyka niedoboru witaminy C u pacjentów hemodializowanych ◀◀

**Tabela 1.** Dawki suplementów witamin rozpuszczalnych w wodzie rekomendowane pacjentom hemodializowanym w zaleceniach europejskich [3, 4]

Witamina	EBPG	ESPEN
C	75–90 mg/d.	30–60 mg/d.
B1	1,1–1,2 mg/d.	–
B2	1,1–1,3 mg/d.	–
B6	10 mg/d.	10–20 mg/d.
B12	2,4 µg/d.	–
Kwas foliowy	1 mg/d.	1 mg/d.
Niacyna	14–16 mg/d.	–
Biotyna	30 µg/d.	–
Kwas pantotenowy	5 mg/d.	–

EBPG — *European Best Practice Guidelines*, ESPEN — *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

w wodzie doświadczenia poszczególnych ośrodków dializacyjnych na świecie nie są w tej dziedzinie zgodne (tab. 2). Analiza danych zebranych prospektywnie w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study I* (DOPPS I), obejmującej 16 345 pacjentów, wykazała statystycznie znamienne spadki śmiertelności (RR 0,84  $p = 0,01$ ) wśród chorych stosujących suplementy witamin rozpuszczalnych w wodzie [5]. Ponadto zaobserwowano, że śmiertelność ogólna w poszczególnych ośrodkach dializ korelowała z odsetkiem chorych otrzymujących suplementację (RR 0,98 na każde 10% pacjentów poddawanych suplementacji). Także w prospektywnym badaniu obserwacyjnym, trwającym 4 lata, stwierdzono znamienne wpływy stosowania suplementów multiwitaminowych na ryzyko zgonu chorych hemodializowanych (HR 0,29 95% CI = 0,15–0,56) [6]. Dane te, chociaż przekonujące, nie zostały jednak potwierdzone w prospektywnych badaniach z randomizacją [7, 8]. Poniżej przedstawiono dostępną wiedzę o poszczególnych witaminach rozpuszczalnych w wodzie, która jest podstawą wskazań do ich suplementacji u chorych hemodializowanych.

## WITAMINA C

Pod nazwą witamina C występują dwa związki chemiczne: kwas askorbinowy (AA) oraz jego forma utleniona — kwas dehydroaskorbinowy. Ciężki niedobór witaminy C (spożycie poniżej 10 mg/d.) prowadzi do roz-

**Tabela 2.** Odsetek chorych hemodializowanych otrzymujących suplementację witaminami w zależności od kraju na podstawie badania DOPPS u 16 345 pacjentów z 308 wybranych losowo ośrodków w Europie, Japonii i Stanach Zjednoczonych [5]

Kraj	Chorzy otrzymujący suplementy witamin
Wielka Brytania	3,7%
Włochy	6,4%
Hiszpania	27,9%
Japonia	5,6%
Stany Zjednoczone	71,9%

woju szkorbutu, który charakteryzuje się podmiotowo osłabieniem i bólami typu reumatycznego, natomiast przedmiotowo bladeścią i hiperkeratozą skóry, obecnością wybroczyn oraz charakterystycznymi zmianami w jamie ustnej w postaci rozpułchnienia dziąseł i zgorzeliowego procesu zapalnego. Skorbut jest współcześnie rozpoznawany sporadycznie, natomiast zdumiewająco częsty jest subkliniczny niedobór AA, którego pierwszym objawem jest zmęczenie. W przeprowadzonej w ośrodku gdańskim analizie jadłospisów chorych hemodializowanych wykazano, że spożywają oni codziennie około  $55 \pm 37$  mg witaminy C. Co ciekawe, wartość ta nie różniła się statystycznie od wielkości spożycia w grupie kontrolnej złożonej z osób zdrowych. Z uwagi na sezonowe wahania w zawartości kwasu askorbinowego w żywności oraz jego małą odporność na działanie czynników fizykochemicznych istnieje duże prawdopodobieństwo, że szacowana wielkość spożycia mogła być zawyżona. Świadczy to o znacznym niedoborze witaminy C w diecie, gdyż rekomendowane spożycie tej witaminy dla populacji ogólnej wynosi 75–90 mg i jest tożsame z rekomendacją *European Best Practice Guidelines* (EBPG) dla chorych hemodializowanych. Niedobór w diecie jest tylko jedną z przyczyn zwiększonego ryzyka niedoboru witaminy C u pacjentów hemodializowanych. AA jest substancją drobnocząsteczkową (mc. 176 D), łatwo rozpuszczalną w wodzie i słabo związaną z białkiem. Te cechy ułatwiają jej straty podczas zabiegu hemodializy. Procentowa zmiana stężenia AA w czasie pojedynczego zabiegu hemodializy wynosiła 28% w obserwacji autorów niniejszego artykułu [9], co jest zgodne z obserwacjami innych autorów,

którzy ocenili ją na 33% i 40% [10, 11]. Na tej podstawie należy przyjąć, że straty witaminy C podczas hemodializy są znaczne i potęguje je dodatkowo utlenianie tego związku do kwasu dehydroaskorbinowego. Mimo to przez lata wskazania do suplementacji tą witaminą formułowano ostrożnie, a obecnie zalecane dawki mogą nie być optymalne w stosunku do potrzeb. Wynika to z obawy przed hiperoksalemią, gdyż kwas szczawiovowy należy do metabolitów AA [12]. Stężenie szczawianów jest 2-krotnie podwyższone u chorych dializowanych i pod wpływem suplementacji witaminą C może wzrastać nawet 7-krotnie. Przekroczenie stężenia  $50 \mu\text{mol/l}$  kwasu szczawiovowego w osoczu może potencjalnie doprowadzić do jego odkładania się w tkankach (m.in. w siatkówce, stawach, mięśniu sercowym). Wydaje się jednak, że postęp w leczeniu nerkozastępczym, który dokonał się w ostatnich latach, zapobiega takiemu powikłaniu. W literaturze ostatnich lat brakuje doniesień o stwierdzeniu depozytów tkankowych kwasu szczawiovowego powstałych pod wpływem suplementacji witaminą C. Nie obserwowano także powikłań długotrwałego (powyżej 12 miesięcy) podawania tej witaminy w dawce  $500 \text{ mg } 3 \times$  w tygodniu po hemodializie, a więc wyższej niż obecnie rekomendowana [13]. Nie potwierdzono również obaw, że suplementacja witaminą C może prowadzić do zwiększonego stresu oksydacyjnego [14].

Przeważa opinia, że AA jest związkiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym. Za najwyższą tolerowaną dawkę dobową witaminy C u osób zdrowych przyjmuje się  $1000 \text{ mg}$ . Spożyta w ilości kilku gramów może wywoływać biegunkę i bóle brzucha, natomiast u osób z defektem genetycznym w postaci niedoboru glukozy-6-fosforanu może powodować hemolizę. W tej grupie chorych jest przeciwwskazane stosowanie dożylnych preparatów witaminy C. Ze względu na udział askorbinianu w gospodarce żelazowej nie zaleca się stosowania tej witaminy u osób obciążonych hemochromatozą. Z drugiej jednak strony związek witaminy C z gospodarką żelazem stał się podstawą do jej stosowania u chorych z hiperferrytynemią. Wielokrotnie udokumentowano poprawę odpowiedzi na związki stymulujące erytropoezę (ESA) wśród pacjentów hemodializowanych otrzymujących witaminę C [15–18].

Korzyści z suplementacji tą witaminą wydają się przeważać nad ewentualnym ryzykiem. Według jednego z badań prospektyw-

nych niskie stężenie witaminy C w osoczu u chorych hemodializowanych ( $< 0,56 \text{ mg/dl}$ ) wiązało się ze zwiększeniem (niemal 4-krotnie w porównaniu z chorymi ze stężeniem AA  $> 1,1 \text{ mg/dl}$ ) chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [19]. Istnieją także opinie, że objawy tradycyjnie związane z powikłaniami dializoterapii, jak: zmęczenie, kurcze mięśniowe, upośledzone gojenie ran, są w istocie objawami szkorbutu i wymagają intensyfikacji suplementacji [20]. Niestety, w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym u 99 chorych leczonych hemodializami i otrzymujących  $3 \times$  w tygodniu  $250 \text{ mg AA}$ , nie wykazano ustąpienia wyżej wspomnianych objawów [21]. Co więcej, w grupie aktywnie leczonej obserwowano większą częstość występowania nudności. Rozbieżności te może tłumaczyć fakt, że według niektórych doniesień optymalna suplementacja chorych hemodializowanych jest możliwa jedynie drogą dożylną [22].

## WITAMINA B1 (TIAMINA)

Tiamina jest niezbędna w metabolizmie aminokwasów, wodorowęglanów i tłuszczów. Przypisuje się jej szczególną rolę w szlakach utylizacji glukozy, co tłumaczy przypadki ostrego niedoboru tiaminy przy stosowaniu dużych dawek glukozy u osób niedożywionych. Zapasy tkankowe witaminy B1 szacuje się na około  $30 \text{ mg}$  i do ich wyczerpania dochodzi w ciągu około 3 miesięcy od wycofania jej z diety. Czynnikiem ryzyka niedoboru tiaminy jest nadużywanie alkoholu, a także nadmierne spożycie produktów zawierających enzym tiaminazę (herbata, kawa, surowe owoce morza). Straty witaminy B1 w przebiegu hemodializy są dość wysokie, przy czym dostępne źródła podają różny procentowy spadek stężenia tej witaminy we krwi w czasie pojedynczego zabiegu (6–82%) [2, 23].

Objawy wczesnego niedoboru tiaminy są niespecyficzne. Należą do nich: bezsenność, depresja, bóle mięśniowe, anoreksja i hipotensja. Głęboki niedobór prowadzi natomiast do rozwoju choroby beri-beri. Opisano dwie postaci tej choroby: obrzękową (tzw. mokra beri-beri) przebiegającą jako niewydolność serca oraz nerwową (tzw. sucha beri-beri) objawiającą się polineuropatią i encefalopatią Wernickego. Diagnozę choroby beri-beri stawia się wyłącznie na podstawie objawów klinicznych, a nierozpoznany niedobór tiaminy ma dramatyczne konsekwencje. Choroba beri-

►►Czynnikiem ryzyka niedoboru tiaminy jest nadużywanie alkoholu, a także nadmierne spożycie produktów zawierających enzym tiaminazę◄◄

►►Ze względu na udział askorbinianu w gospodarce żelazowej nie zaleca się stosowania tej witaminy u osób obciążonych hemochromatozą◄◄

▶▶ Pojedynczy zabieg hemodializy prowadzi do spadku stężenia ryboflawiny we krwi pełnej o około 7%◀◀

-beri występuje bardzo rzadko w krajach rozwiniętych, dlatego jej rozpoznanie napotyka na trudności. Według jednego z opracowań na 22 przypadki encefalopatii Wernickego, które potwierdzono w autopsji, tylko jeden rozpoznano przed zgonem chorego [24]. Objawy tej postaci głębokiego niedoboru tiaminy występują jako triada objawów: oczopląs, ataksja i zaburzenia świadomości, i są nadal łączone niemal wyłącznie z chorobą alkoholową. Tymczasem powikłanie to może być dość częstą, chociaż sporadycznie rozpoznawaną, przyczyną niewyjaśnionej encefalopatii u chorych dializowanych. Świadczą o tym regularnie publikowane opisy przypadków i serii przypadków encefalopatii Wernickego występującej w tej grupie pacjentów [25–28]. U chorych dializowanych nietypowo i zazwyczaj dominującym, często jedynym, objawem są zaburzenia świadomości. Bardzo często dochodzi także do nawrotu objawów przy próbie odstawienia leczenia. Według aktualnych zaleceń niedobór tiaminy leczy się, podając parenteralnie 3 × 200 mg tej witaminy na dobę do całkowitego ustąpienia objawów [29]. Pojedynczą dawkę, rozpuszczoną w 100 ml roztworu 5-procentowej glukozy, podaje się w ciągu co najmniej 30 minut. Poprawa powinna być widoczna po około 24–48 godzinach od początku leczenia, chociaż może nie wystąpić, jeśli podjęto je zbyt późno. Jak wynika z dotychczasowego doświadczenia, leczenie jest pozbawione istotnych działań niepożądanych, jednak z uwagi na możliwość anafilaksji należy zapewnić dostęp do zestawu przeciwwstrząsowego.

Brak suplementacji stanowi czynnik ryzyka niedoboru witaminy B1 u chorych hemodializowanych. Według jednego z badań u 5% chorych hemodializowanych, nieotrzymujących tiaminy, stwierdzono nieprawidłowy (a u aż 16% graniczny) wynik testu czynnościowego z transketolazą [1]. Ta sama grupa pacjentów nie wykazywała niedoboru po 12-miesięcznej doustnej suplementacji 100 mg tiaminy po każdym zabiegu hemodializy [13]. Niedoboru tej witaminy nie obserwowano jednak także przy stosowaniu znacznie mniejszej dawki suplementu 7,27 mg/d. [30]. Na wyniki testów czynnościowych, oceniających niedobór tiaminy, które są wykonywane w erytrocytach, może mieć wpływ leczenie ESA [31].

### WITAMINA B2 (RYBOFLAWINA)

Rozwój niedoboru ryboflawiny u chorych hemodializowanych jest możliwy ze względu

na fakt, że główne jej źródło w diecie stanowi mleko i jego przetwory. Mimo to jej oszacowane spożycie w tej grupie chorych nie było niższe niż zalecane osobom zdrowym [32]. Pojedynczy zabieg hemodializy prowadzi do spadku stężenia ryboflawiny we krwi pełnej o około 7% [2]. Objawy niedoboru tej witaminy, do których należą zmiany skórne i śluzówkowe (zapalenie języka, zapalenie kąciaków warg, łojotok), opisuje się rzadko u chorych dializowanych. Nie opisano przedawkowania witaminy B2 stosowanej doustnie ze względu na ograniczone możliwości jej reabsorpcji w przewodzie pokarmowym (ok. 20 mg/d.), co przemawia za bezpieczeństwem jej suplementacji. Może być ona tym bardziej zasadna, że opisano zależność między zasobami ryboflawiny a stężeniem homocysteiny w grupie chorych leczonych dializą otrzewnową [33].

### WITAMINA B6 (PIRYDOKSYNA)

Witamina B6 to wspólna nazwa dla grupy związków, do której należą: pirydoksyna, pirydoksal, pirydoksamina oraz ich estry fosforanowe. Do objawów niedoboru pirydoksyny należą: polineuropatia, łojotokowe zapalenie skóry, powikłania hematologiczne (limfopenia, niedokrwistość mikrocytarna), obniżenie odporności, depresja i zwiększone wydalanie kwasu szczawowego z moczem. Wewnątrzustrojowe przemiany tej witaminy wymagają obecności ryboflawiny i niacyny, stąd izolowane niedobory poszczególnych witamin z grupy B spotyka się rzadko. Częściej obserwuje się objawy wynikające z jednoczesnego niedoboru kilku witamin z tej grupy.

Kwestią sporną pozostaje wielkość strat witaminy B6 z dializatem. Powszechnie są one uznawane za niewielkie ze względu na silne wiązanie pirydoksyny z białkami. Wprowadzenie nowych technik dializacyjnych (*high-flux*) przyczyniło się jednak do wzrostu strat witaminy B6 tą drogą. W jednym z ostatnich badań obserwowano 35-procentowy spadek stężenia aktywnej formy pirydoksyny w osoczu pod wpływem pojedynczego zabiegu hemodializy [2]. U chorych nieotrzymujących suplementacji niedobór witaminy B6 rozpoznawano u 78%, 77%, 50%, 34%, w zależności od źródła [1, 30, 34, 35]. Niedoboru tej witaminy nie obserwowano natomiast u chorych otrzymujących 50 mg pirydoksyny po każdym zabiegu hemodializy [13].

Pirydoksyna jest kofaktorem w przemianie homocysteiny w cystationinę i cystynę. W warunkach prawidłowych około 50% ho-

homocysteiny jest metabolizowane na drodze tego szlaku. W związku z tym są podejmowane próby stosowania witaminy B6 w celu redukcji homocysteinemii i ograniczenia śmiertelności sercowo-naczyniowej u chorych z CKD. W cytowanym już, randomizowanym, wielośrodowym badaniu kontrolowanym placebo, do którego włączono 650 chorych hemodializowanych, stosowano dawkę witaminy B6 w wysokości 10 mg/d. [7]. Jest to dawka zgodna z aktualnymi rekomendacjami dla tej grupy chorych (tab. 1). Po 6 miesiącach leczenia obserwowano 2-krotny wzrost stężenia tej witaminy w osoczu. Mimo że w grupie aktywnej leczonej witaminami z grupy B (poza witaminą B6 także witaminą B12 i kwasem foliowym) obserwowano znamienne spadki stężenia homocysteiny, nie wpływało to na śmiertelność ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podobne wyniki dały próby stosowania pirydoksyny w dawkach suprafizjologicznych, na przykład 100 mg/d. [8]. Należy jednak pamiętać o ryzyku stosowania tak wysokich dawek. Witamina B6 jest obarczona najsilniejszym działaniem toksycznym spośród wszystkich witamin rozpuszczalnych w wodzie [36]. W badaniach na zwierzętach doświadczalnych obserwowano toksyczne uszkodzenie osłonek mielinowych neuronów przy dawce 50 mg/kg mc./dobę, jednak objawy kliniczne występowały dopiero po przekroczeniu tej dawki. U ludzi przyjmujących 2–7 g pirydoksyny dziennie dochodziło do rozwoju neuropatii czuciowej. Istnieją jednak doniesienia, że witamina ta może być toksyczna już w mniejszym zakresie dawek, szczególnie u chorych z upośledzoną funkcją nerek.

## WITAMINA B12 (KOBALAMINA)

Analiza diety chorych hemodializowanych wskazuje na wysokie (61,3%) ryzyko niedoboru kobalaminy [37]. Witamina ta dostępna jest jedynie w produktach pochodzenia zwierzęcego. Jest ona magazynowana w organizmie człowieka w ilości pozwalającej na kilkuletnie zabezpieczenie jej zasobów. Związek ten charakteryzuje się średnią wielkością cząsteczki (masa cząsteczkowa 1200 D), co zmniejsza jego straty podczas dializy. Pojedynczy zabieg hemodializy nie wpływa na stężenie witaminy B12 w osoczu [2, 7]. Mimo to aż u 16% chorych nieotrzymujących suplementacji obserwowano graniczne stężenia kobalaminy [13]. Na wzrost ryzyka niedoboru tej wi-

taminy może mieć wpływ przewlekłe leczenie inhibitorami pompy protonowej.

Niedobór kobalaminy prowadzi do niedokrwistości megaloblastycznej, pancytopenii i powikłań neurologicznych (symetryczna polineuropatia, demielinizacja sznurów tylnych rdzenia, zaburzenia czucia, pogorszenie wzroku, demencja). U chorych z zaawansowaną niedokrwistością dochodzi do odwracalnej hiperpigmentacji skóry.

Organizm człowieka wykorzystuje kobalaminę w dwóch reakcjach enzymatycznych: izomeryzacji metylomalonylo CoA oraz metylacji homocysteiny do metioniny. W przemianie homocysteiny niezbędna jest także obecność metyloetetrahydrofolianu (MTHF). W niedoborze kobalaminy MTHF kuluje się w osoczu. Tłumaczy to zaburzenia metabolizmu folianów przy niedoborze kobalaminy oraz odpowiedź anemii wywołanej niedoborem B12 na leczenie kwasem foliowym.

Leczenie rozpoznanego niedoboru witaminy B12 powinno trwać do końca życia. Witaminę B12 stosuje się parenteralnie (domięśniowo) w dawce 1000 µg. Początkowe leczenie wymaga podania około 6 dawek w odstępach około tygodnia. W leczeniu podtrzymującym stosuje się tę samą dawkę w odstępach 3-miesięcznych. Droga podania leku stanowi problem u chorych heparinizowanych. Z zasady lek należy podawać w dni bez dializ. Z uwagi na małą objętość iniekcji powikłania krwotoczne występują rzadko, jednak mogą być poważne przy współistniejącym leczeniu antykoagulantem lub intensywnym leczeniu przeciwplateletowym.

## KWAS FOLIOWY

Foliany pełnią funkcje koenzymów, między innymi w reakcjach tworzenia puryn i pirymidyn niezbędnych do syntezy DNA i RNA. Objawy niedoboru dotyczą więc komórki najintensywniej dzielących się tkanek. Poza szpikiem dotyczy to nabłonków przewodu pokarmowego, układu oddechowego i dróg moczowych. Objawy niedoboru kwasu foliowego są podobne do objawów niedoboru kobalaminy ze względu na wspólny metabolizm obu związków.

Niedobór folianu w diecie występuje często w populacji ogólnej, a wśród chorych dializowanych sięga 100% [37]. Cząsteczka tej witaminy jest słabo związana z białkami osocza, prowadząc do znacznych strat w przebie-

▶▶ Niedobór kobalaminy prowadzi do niedokrwistości megaloblastycznej, pancytopenii i powikłań neurologicznych ◀◀

▶▶ Witamina B6 jest obarczona najsilniejszym działaniem toksycznym spośród wszystkich witamin rozpuszczalnych w wodzie ◀◀

▶▶ U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek otrzymujących niacynę w ilości około 1 g/d. obserwowano małopłytkowość oraz biegunkę◀◀

gu hemodializy. Opisano spadek jej stężenia w surowicy o 37% po pojedynczym zabiegu hemodializy [2]. Według dostępnych danych suplementacja kwasem foliowym w dawce 1 mg/d. zabezpiecza przed wystąpieniem niedoboru u chorych hemodializowanych [1]. Stosowanie folianu w dawce 2,5 mg/d. prowadziło do 5-krotnego wzrostu jego stężenia w osoczu [7]. Ze względu na udział kwasu foliowego (w postaci MTHF) w reakcji transmetylacji homocysteiny stosowano jego wysokie dawki w celu ograniczenia liczby powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z CKD. Nie udało się udowodnić korzyści wynikających z takiego leczenia. W badaniu *Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial* (ASFAST) stosowano kwas foliowy w dawce 15 mg/d. v. placebo przez okres 12 miesięcy [38]. Mimo uzyskania 19-procentowego spadku homocysteinemii w grupie aktywnie leczonej, nie uzyskano zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zawał serca, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) ani różnicy w ocenianych parametrach naczyniowych (kompleks intima-media, prędkość fali tętna). Podobne wnioski uzyskano w badaniu *Homocysteinemia in kidney and end stage renal disease* (HOST) po ponad 3 latach stosowania kwasu foliowego w dawce 40 mg/d., pirydoksyny w dawce 100 mg/d. oraz witaminy B12 w dawce 2 mg/d. [8].

Suplementacja kwasem foliowym nawet w dużych dawkach (15 mg/d.) wydaje się bezpieczna, o ile wykluczono współistniejący niedobór witaminy B12. Stosowanie dużych dawek folianów u chorych z niedoborem kobalaminy prowadzi do poważnych powikłań neurologicznych.

### NIACYNA (WITAMINA PP)

Niacyna występuje w postaci kwasu nikotynowego i nikotynamidu, które są prekursorami NAD oraz NADP. Typowym objawem niedoboru niacyny (a także niedoboru witamin niezbędnych w jej metabolizmie: B2 i B6) jest rozwój pelagry. Charakteryzuje się ona rumieniem skóry, zapaleniem śluzówki przewodu pokarmowego, a także rozwojem depresji i demencji (tzw. 4D, *dermatitis, diarrhoea, dementia, death*). U chorych hemodializowanych nie opisano takiego powikłania. Nie opisano także strat niacyny wywołanych zabiegiem hemodializy.

Niacyna wpływa korzystnie na parametry gospodarki lipidowej, zmniejszając stężenie cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów oraz podnosząc stężenie cholesterolu frakcji HDL.

Nikotynamid nie wywiera wpływu na profil lipidowy, natomiast stosowany w dużych dawkach istotnie zmniejsza wchłanianie jelitowe fosforanów. Wykorzystano to u chorych hemodializowanych, uzyskując obniżenie stężenia fosforanów i parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*), przy niezmienionym stężeniu wapnia [39, 40].

Stosowanie dużych dawek niacyny wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi. Powszechnie znana jest reakcja zaczerwienienia skóry twarzy zależna od prostaglandyn, która może wystąpić już przy dawce 50 mg/d. i w dużym stopniu ogranicza możliwości leczenia tą witaminą. Najpoważniejszym powikłaniem leczenia jest działanie hepatotoksyczne niacyny. Opisano kilka przypadków piorunującego zapalenia wątroby przy stosowaniu dawki 3–9 g/d. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek otrzymujących niacynę w ilości około 1 g/d. obserwowano małopłytkowość oraz biegunkę.

### BIOTYNA

Wiedza na temat metabolizmu biotyny u pacjentów hemodializowanych jest bardzo ograniczona. Do objawów jej niedoboru należą powikłania neurologiczne (halucynacje, depresja, parestezje), nudności, wymioty oraz zmiany skórne w postaci łojotoku i łysienia. Niedobór tej witaminy częściej jest wynikiem wrodzonych zaburzeń metabolicznych niż jej braku w diecie. Ilość biotyny przyjmowanej z dietą u pacjentów hemodializowanych jest niższa w porównaniu z populacją ogólną. Zabieg hemodializy powoduje spadek stężenia biotyny w osoczu o około 30%, niezależnie od stosowania suplementacji oraz rodzaju błony dializacyjnej. Wiadomo jednak, że stężenie biotyny w osoczu osób hemodializowanych przekracza 4-krotnie stężenia obserwowane u osób zdrowych [41, 42]. Udowodniono także, że u chorych otrzymujących suplementy biotyny (w zależności od stosowanego preparatu: 30 lub 300  $\mu\text{g}/3 \times$  w tygodniu po hemodializie) występują stężenia witaminy 6 razy wyższe niż u osób zdrowych. W świetle tych doniesień wydaje się, że wskazania do suplementowania chorych hemodializowanych biotyną są więcej niż kontrowersyjne. Aktualnie zalecana dawka dobową suplementu wynosi 30  $\mu\text{g}$  i jest tożsama z dobową normą spożycia biotyny dla osób zdrowych [4]. Istnieją doniesienia o próbach stosowania dużych dawek biotyny (50 mg *iv.* po hemodiali-

▶▶ Zabieg hemodializy powoduje spadek stężenia biotyny w osoczu o około 30%, niezależnie od stosowania suplementacji oraz rodzaju błony dializacyjnej◀◀

**Tabela 3.** Proponowany schemat suplementacji chorych hemodializowanych za pomocą preparatów witamin rozpuszczalnych w wodzie

Nazwa preparatu	Skład	Droga i częstota podania
Vitaminum B compositum	Tiamina 3 mg Ryboflawina 5 mg Pantotnian 5 mg Pirydoksyna 5 mg Nikotynamid 40 mg	Doustnie 1 tabletk 3 × w tygodniu po hemodializie
Vitaminum C	200 mg	Doustnie 1 tabletk 3 × w tygodniu po hemodializie
Vitaminum B6	50 mg	Doustnie 1 tabletk 1 × w tygodniu po hemodializie w srodku tygodnia
Acidum folicum	5 mg	Doustnie 1 tabletk 2 × w tygodniu po hemodializie

zie) w celu normalizacji nieprawidłowego metabolizmu glukozy u chorych dializowanych [43]. Postępowanie takie należy jednak uznać za potencjalnie szkodliwe. Dotychczas nie poznano klinicznych objawów przedawkowania biotyny.

### KWAS PANTOTENOWY

Związek ten, znany także pod nazwą witaminy B5, jest najstąbiej poznany wśród witamin rozpuszczalnych w wodzie. Może to budzić zdziwienie wobec istotnej roli tego związku w metabolizmie kwasów tłuszczowych, syntezie cholesterolu, produkcji acetylocholino i hormonów kory nadnerczy. Jest on składnikiem koenzymu A. Wiedza o objawach niedoboru tego związku u ludzi pochodzi z przypadków wywołanych doświadczalnie. Objawy obejmują depresję, skurcze mięśniowe, parestezję i hipoglikemię. Kwas pantotenowy w związku z wielkością cząsteczki może być tracony z dializatem, chociaż brakuje doniesień na temat wielkości takich strat. Rekomendacja suplementowania tą witaminą opiera się na założeniu, że istnieje prawdopodobieństwo jej niedoboru w diecie chorych hemodializowanych. Nie opisano objawów toksyczności kwasu pantotenowego, poza ob-

jawami żołądkowo-jelitowymi w przypadku przyjmowania jego bardzo wysokich dawek (powyżej 1000 mg).

### WNIOSKI

Zgromadzone dane uzasadniają potrzebę suplementowania witamin rozpuszczalnych w wodzie u chorych hemodializowanych. Dawki suplementacji powinny być zgodne z zaleceniami European Best Practice Guideline on Nutrition, opublikowanymi w 2007 roku i obecnie podlegającymi aktualizacji. Niestety, praktyczna realizacja tych zaleceń napotyka na trudności wobec braku na polskim rynku preparatów witaminowych przeznaczonych dla chorych dializowanych. Należy pamiętać, że ogólnie dostępne zestawy witamin i mikroelementów są bezwzględnie przeciwwskazane w tej grupie pacjentów (m.in. z powodu zawartości witaminy A i magnezu). Dawkowanie preparatów, które są najbliższe spełnieniu obowiązujących zaleceń i dostępne w Polsce, przedstawiono w tabeli 3. Ten złożony schemat dawkowania nie zapewnia, niestety, podaży witaminy B12 i biotyny. Dostępne w Polsce preparaty cyjanokobalaminy są stosowane domięśniowo w dawce 1000 µg i wskazania do ich podawania powinny być ustalane indywidualnie.

### STRESZCZENIE

Niedobór witamin rozpuszczalnych w wodzie u pacjentów hemodializowanych jest częsty i może być przyczyną zwiększonej śmiertelności. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd literatury na temat

zaburzeń metabolizmu witamin, aktualne zalecenia ekspertów dotyczące ich suplementacji oraz praktyczne możliwości realizacji tych zaleceń w Polsce.

**Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 1, 5–13**

**Słowa kluczowe: witaminy, hemodializa**

- Descombes E., Hanck A.B., Fellay G. Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int.* 1993; 43: 1319–1328.
- Heinz J., Domröse U., Westphal S., Luley C., Neumann K.H., Dierkes J. Washout of water-soluble vitamins and of homocysteine during haemodialysis: effect of high-flux and low-flux dialyser membranes. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13: 384–389.
- Cano N., Fiaccadori E., Tesinsky P. i wsp. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 295–310.
- Fouque D., Vennegoor M., ter Wee P. i wsp. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 2): ii45–87.
- Fissell R.B., Bragg-Gresham J.L., Gillespie B.W. i wsp. International variation in vitamin prescription and association with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 293–299.
- Domröse U., Heinz J., Westphal S., Luley C., Neumann K.H., Dierkes J. Vitamins are associated with survival in patients with end-stage renal disease: a 4-year prospective study. *Clin. Nephrol.* 2007; 67: 221–229.
- Heinz J., Kropf S., Domröse U. i wsp. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial. *Circulation* 2010; 121: 1432–1438.
- Jamison R.L., Hartigan P., Kaufman J.S. i wsp. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1163–1170.
- Jankowska M., Dębska-Słizień A., Łysiak-Szydłowska W. i wsp. Ascorbic acid losses during single hemodialysis session. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2003; 33: 289–293.
- Wang S., Eide T.C., Sogn E.M., Berg K.J., Sund R.B. Plasma ascorbic acid in patients undergoing chronic haemodialysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 55: 527–532.
- Bakaev V.V., Efremov A.V., Tityaev I.I. Low levels of dehydroascorbic acid in uraemic serum and the partial correction of dehydroascorbic acid deficiency by haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 1472–1474.
- Canavese C., Marangella M., Stratta P. Think of oxalate when using ascorbate supplementation to optimize iron therapy in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1463–1464.
- Descombes E., Boulat O., Perriard F., Fellay G. Water-soluble vitamin levels in patients undergoing high-flux hemodialysis and receiving long-term oral postdialysis vitamin supplementation. *Artif. Organs.* 2000; 24: 773–778.
- Chan D., Irish A., Croft K.D., Dogra G. Effect of ascorbic acid supplementation on plasma isoprostanes in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 234–235.
- Chan D., Irish A., Dogra G. Efficacy and safety of oral versus intravenous ascorbic acid for anaemia in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 336–340.
- Targ D.C., Hung S.C., Huang T.P. Effect of intravenous ascorbic acid medication on serum levels of soluble transferrin receptor in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 2486–2493.
- Deicher R., Ziai F., Habicht A., Bieglmayer C., Schillinger M., Hörl W.H. Vitamin C plasma level and response to erythropoietin in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 2319–2324.
- Attallah N., Osman-Malik Y., Frinac S., Besarab A. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 644–654.
- Deicher R., Ziai F., Bieglmayer C., Schillinger M., Hörl W.H. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1811–1818.
- Handelman G.J. Vitamin C deficiency in dialysis patients — are we perceiving the tip of an iceberg? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 328–331.
- Singer R.F. Vitamin C supplementation in kidney failure: effect on uraemic symptoms. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 614–620.
- Biesalski H.K. Parenteral ascorbic acid in haemodialysis patients. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008; 11: 741–746.
- Frank T., Czeche K., Bitsch R., Stein G. Assessment of thiamin status in chronic renal failure patients, transplant recipients and hemodialysis patients receiving a multivitamin supplementation. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2000; 70: 159–166.
- Ebels E.J. Underlying illness in Wernicke's encephalopathy. Analysis of possible causes of under-diagnosis. *Eur. Neurol.* 1974; 12: 226–228.
- Ueda K., Takada D., Mii A. i wsp. Severe thiamine deficiency resulted in Wernicke's encephalopathy in a chronic dialysis patient. *Clin. Exp. Nephrol.* 2006; 10: 290–293.
- Hung S.C., Hung S.H., Targ D.C., Yang W.C., Chen T.W., Huang T.P. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 941–947.
- Barbara P.G., Manuel B., Elisabetta M. i wsp. The suddenly speechless florist on chronic dialysis: the unexpected threats of a flower shop? Diagnosis: dialysis related Wernicke encephalopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 223–225.
- Ihara M., Ito T., Yanagihara C., Nishimura Y. Wernicke's encephalopathy associated with hemodialysis: report of two cases and review of the literature. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1999; 101: 118–121.
- Galvin R., Bråthen G., Ivashynka A. i wsp. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1408–1418.
- Coveney N., Polkinghorne K.R., Linehan L., Corradini A., Kerr P.G. Water-soluble vitamin levels in extended hours hemodialysis. *Hemodial. Int.* 2010. Nov. 24 doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00505.x. [Epub ahead of print]
- Pietrzak I., Baczyk K. Comparison of the thiamine level in blood and erythrocyte transketolase activity in hemodialyzed and non-dialyzed patients during recombinant human erythropoietin therapy. *Miner. Electrolyte Metab.* 1997; 23: 277–282.
- Kannampuzha J., Donnelly S.M., McFarlane P.A. i wsp. Glutathione and riboflavin status in supplemented patients undergoing home nocturnal hemodialysis versus standard hemodialysis. *J. Ren. Nutr.* 2010; 20: 199–208.
- Skoupy S., Födinger M., Veitl M. i wsp. Riboflavin is a determinant of total homocysteine plasma concentrations in end-stage renal disease patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1331–1337.
- Jankowska M., Dębska-Słizień A., Kunicka D., Łysiak-Szydłowska W., Rutkowski B. Vitamin B6 index and carnitine serum levels in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001: 212A.
- Huang J.W., Yen C.J., Pai M.F., Wu K.D., Tsai T.J., Hsieh B.S. Association between serum aspartate transaminase and homocysteine levels in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 1195–1201.



36. Schaumburg H., Kaplan J., Windebank A. i wsp. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 445–448.
37. Arslan Y., Kiziltan G. Nutrition-related cardiovascular risk factors in hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 2010; 20: 185–192.
38. Zoungas S., McGrath B.P., Branley P. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1108–1116.
39. Takahashi Y., Tanaka A., Nakamura T. i wsp. Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 65: 1099–1104.
40. Sampathkumar K., Selvam M., Sooraj Y.S., Gowthaman S., Ajeshkumar R.N. Extended release nicotinic acid — a novel oral agent for phosphate control. *Int. Urol. Nephrol.* 2006; 38: 171–174.
41. Jung U., Helbich-Endermann M., Bitsch R., Schneider S., Stein G. Are patients with chronic renal failure (CRF) deficient in Biotin and is regular Biotin supplementation required? *Z Ernährungswiss.* 1998; 37: 363–367.
42. Livaniou E., Evangelatos G.P., Ithakissios D.S., Yatzidis H., Koutsicos D.C. Serum biotin levels in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron.* 1987; 46: 331–332.
43. Koutsikos D., Fourtounas C., Kapetanaki A. i wsp. Oral glucose tolerance test after high-dose i.v. biotin administration in normoglycemic hemodialysis patients. *Ren. Fail.* 1996; 18: 131–137.