

Normalizace endoteliální dysfunkce po transplantaci ledvin je spojena se snížením cirkulujícího visfatinu/NAMPT. Nový marker endoteliálního poškození?

Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? *Clin Transplant* 2009;23:241–248.

Kardiovaskulární onemocnění je často sdruženo s chronickým onemocněním ledvin. Roční mortalita sdruženého postižení je 10–20krát vyšší než v obecné populaci. Jejich společným

jmenovatelem je poškození endotelu cév. Endoteliální dysfunkce, proliferace buněk hladkého svalstva stěny cévní a fibrinolýza jsou velice časté jak u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD), tak současně představují patogenetické změny charakteristické pro onemocnění kardiovaskulární. Úspěšná transplantace ledviny znamená významnou změnu vedoucí k úpravě renálních funkcí a řady metabolických abnormalit spojených s CKD. Současně však může zlepšit až upravit dysfunkci endotelu, a tím příznivě ovlivnit mortalitu i morbiditu nemocných.

Ve studiích citovaných autorů bylo opakovaně prokázáno spojení mezi sekrecí adipocytokinů, tukovou tkání a endoteliální funkcí. Adipokin adiponectin může blokovat proliferaci buněk hladkého svalu cévní stěny a potlačit konverzi makrofágů na pěnové buňky. Ve studii zahrnující pacienty bez onemocnění ledvin byl prokázán těsný vztah mezi hypoadiponectinemií a endoteliální dysfunkcí. Zvýšená plazmatická koncentrace adiponectinu se po úspěšné transplantaci ledviny rychle upravuje. Nově byla upřena pozornost na adipokin visfatin, jehož koncentrace je také významně zvýšena u pacientů s CKD a koreluje s renální funkcí. Visfatin – známý též jako NAMPT (nikotinamid fosforibosyltransferáza) či pre-B-cell colony-enhancing faktor I – je exprimován endoteliálními buňkami a jako nezávislý prediktor koncentrace solubilní vaskulární buněčné adhezni molekuly (sVCAM-1) představuje marker endoteliálního poškození. Předpokládá se proto, že prokazované zlepšení endoteliální dysfunkce po transplantaci ledvin bude proto spojeno se změnami těchto cytokinů.

Na základě tohoto předpokladu autoři hodnotili endoteliální funkci měřením elasticity stěny brachiální arterie sonograficky a korelovali výsledky s plazmatickými koncentracemi visfatinu, adiponectinu, hsCRP a s inzulinovou rezistencí (HOMA-IR) před transplantací ledviny a po ní. Získaná data byla srovnávána s výsledky získanými u zdravých kontrol. Do studie bylo zahrnuto celkem 58 nemocných (průměrný věk 27 ± 6 let) po transplantaci ledviny od živého dárce, kteří byli předtím pravidelně dialyzováni minimálně šest měsíců (7–23 měsíců) s minimálně jednou shodou v HLA systému (studie je z Turecka, muslimské země, kde odběr ledvin od kadaverózních dárců není oficiálně zaveden). Ze studie byli vyloučeni nemocní s anamnézou diabetes mellitus a kardiovaskulárních onemocnění, užívající inhibitory ACE, sartany, statiny a suplementy vitaminů. Dále byli vyloučeni nemocní s výrazně sníženou funkcí dárčovské ledviny, ledvinou od dárců mladších než 18 let, s pozitivitou cross-match a ABO inkompabilitou. Následně byli také vyloučeni příjemci ledvin léčení sirolimem, ATG a OKT-3. Základní imunosupresivní režim sestával z cyklosporinu A či tacrolimu v kombinaci s mykofenolát mofetilem a kortikosteroidy. Plazmatické koncentrace visfatinu a adiponectinu byly stanoveny před transplantací a dále 30. a 90. den. Stanovení visfatinu bylo provedeno ELISA metodou, adiponectinu RIA metodou. Současně byly vyšetřeny další laboratorní parametry související s metabolismem sacharidů a lipidů. Endoteliální funkce byla měřena pomocí pulsové vlny určující elasticitu na brachiální arterii (FMD) pomocí ATL 5000 sonografického systému se sondou 12 MHz (na předloktí bez AV fistule). Vyšetření bylo provedeno po 12hodinovém lačnění v poloze na zádech po relaxaci 15 min, a to ve stejných časových intervalech jako laboratorní stanovení.

Z výsledků studie je zřejmé, že předtransplantační hodnoty visfatinu, adiponectinu, hsCRP a HOMA indexu byly významně vyšší u pacientů s CKD ve srovnání s kontrolami. V potransplantačním období (30. a 90. den) se zvýšené hodnoty visfatinu a adiponectinu významně snížily, a to ve vztahu k hodnotám předtransplantač-

ním, a byly jen lehce zvýšeny při srovnání s hodnotami získanými u zdravých kontrol. Hodnoty FMD (flow mediated dilatation) byly výrazně nižší v předtransplantačním období a signifikantně se zvýšily po transplantaci (vztaheno k hodnotám předtransplantačním a ke kontrolní skupině). Visfatin i adiponectin negativně korelovaly s FMD před transplantací i po ní. Při hodnocení mnohorozměrnou analýzou bylo prokázáno, že *visfatin představuje nezávislý faktor vztahu s FMD, což nebylo při této analýze prokázáno pro hsCRP ani adiponectin*. Uvedená studie demonstruje dramatický a bezprostřední účinek transplantace ledvin na cirkulující parametry endoteliální dysfunkce.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Adiponectin byl dosud považován za velmi citlivý marker funkce endotelu u kardiologických a nefrologických nemocných. Poslední studie publikovaná Menonem a spol. však ukázala, že zvýšené hodnoty adiponectinu (považované za pozitivní marker u kardiologických nemocných) mohou být u nemocných s CKD spojeny s horší prognózou. Podobně jako u leptinu autoři uvádějí, že jde o celkovou měřenou hodnotu adiponectinu, avšak rozhodující je poměr mezi nízkou- a vysokomolekulárním adiponectinem. Jejich poměr může ovlivnit řada dalších faktorů, jako je reziduální renální funkce, zánět, malnutrice či proteinurie, které pak spolu rozhodují o rovnováze mezi monomerním a multimerickým adiponectinem.

Naproti tomu FMD a visfatin byly v těsné korelaci, a visfatin tak představoval nejlepší prediktor endoteliální dysfunkce měřené průtokovou vazodilatací.

Tuková tkáň je složena z tukových buněk (zralých adipocytů) a z buněk stromatu zahrnujících makrofágy, lymfocyty, endotelové buňky a preadipocyty. Všechny tyto buňky mají velmi aktivní endokrinní (parakrinní i autokrinní) aktivitu a podílejí se na regulaci energetické homeostázy a na remodelaci tkáni. Tvoří a secernují adipokiny: jako jsou hormony (leptin, resistin, angiotensinogen), cytokiny (TNF α , interleukin-6, -8, -10, MPC-1), enzymy (cytochrom P450 aromatáza, triacylglycerolová lipáza, 17 β -hydroxybutyrátdehydrogenáza typu I a 2, PAI-1, ACE, CETP, adiposin), prostacykliny (PGE), růstové faktory (VEGF, HGF), faktory komplementu (komplementový faktor 3b), adiponectin a visfatin, které spolupůsobí v řadě funkcí, jako je regulace chuti k jídlu, výdej tělesné energie (termogeneze) a citlivost na inzulín, ovlivňují zánět a imunitu, působí na cévní endotel a na metabolismus steroidních hormonů, ovlivňují růst a proliferaci buněk nebo podporují jejich přežívání.

Leptin je produkt „obézního genu“ (ob), produkovaný především bílou tukovou tkání. Jeho účinek je realizován prostřednictvím membránového receptoru. Je regulátor energetické homeostázy, informuje hypothalamové centrum o stavu energetických tukových zásob. Pravděpodobně spouští komplexní adaptační reakce organismu při dlouhodobém nedostatku potravy. Je senzorem energetické nerovnováhy.

Receptor pro leptin (ObR) je kódován diabetickým genem (db; alternativní sestřihy db-genu vytvářejí 6 izoformy – ObRa až ObRf). Dlouhá varianta ObRb má hlavní vliv na regulaci obezity; velké množství se nalézá v hypothalamu, v hlavním místě účinku leptinu.

Nucleus arcuatus (ARC) v hypothalamu je leptinovým signální začátkem centrem. Leptin zde ovlivňuje dvě signální dráhy: 1) aorexigenní (podporující chuť k jídlu), která působí přes neuropeptid Y (NPY) a přes „agoutirelated“ protein (AgRP); 2) anorexigenní

(potlačující chuť k potravě), která působí přes proopiomelanocortin (POMC) a „kokainem a amfetaminem“ regulovaný transkript (CART) prostřednictvím Ob-Rb formy leptinového receptoru.

Adiponectin (ADN) je protein specifický pro tukovou tkáň; má strukturální homologii s kolagenem VI a X a s komplementovým faktorem Clq. Je kvantitativně nejobsažnějším peptidem produkovaným adipocyty. Jeho koncentrace v plazmě s rostoucím množstvím tukové tkáně na rozdíl od leptinu klesá. Jeho sekrece/exprese se zvyšuje působením IGF-1 nebo aktivátory PPAR, a snižuje se glukokortikoidy a β -adrenergními agonisty. Má silný protizánětlivý a antiaterosklerotický účinek včetně inhibice exprese TNF α .

Koncentrace adiponectinu (ADN) klesá u nemocných s obezitou, hypertenzí a diabetem. Ačkoli je u nefrologických nemocných ve srovnání s běžnou populací relativně vyšší (podobně jako leptin), jeho snížená hodnota i zde představuje zvýšené riziko. Po transplantaci ledviny zvýšená hodnota ADN klesá, což nepochybně souvisí s funkcí ledvinové tkáně v procesu jeho biodegradace či eliminace.

Hypo adiponectinémie koreluje s inzulínovou rezistencí a hyperinzulinémií.

Resistin má pravděpodobně prodiabetogenní vlastnosti. Jeho koncentrace sice koreluje se stupněm adipozity, nikoli s inzulínovou rezistencí.

Inhibitor 1 plasminogenového aktivátoru (PAI-1) se podílí na tvorbě trombů, a tím ovlivňuje klinický průběh akutních i chronických kardiovaskulárních onemocnění. Plazmatická koncentrace je značně ovlivněna množstvím viscerální tukové tkáně. Zatímco adiponectin má antiaterogenní účinek, PAI-1 podporuje rozvoj aterosklerózy. Zvýšená hodnota je důležitým rysem inzulínové rezistence; prozánětlivé cytokiny hrají důležitou úlohu při jeho nadměrné expresi. PAI-1 má pravděpodobně přímou kauzální úlohu při rozvoji obezity a inzulínové rezistence.

Obezita mění buněčné složení i funkci tuku v tukové tkáni. Obézní jedinci mají vyšší podíl makrofágů (pocházejících pravděpodobně z kostní dřene), které jsou hlavním zdrojem prozánětlivých cytokinů. Těž zralé adipocyty produkují cytokiny (např. TNF α , IL-6), preadipocyty tvoří však více TGF- β , monocyty chemoatrahujícího proteinu 1 (MCP-1) a inhibitoru plasminogenového aktivátoru 1 (PAI-1).

Visfatin je ubiquitní adipokin, který v roce 2005 poprvé popsal Fukuhara a spol., původně jako růstový faktor pro časné formy B-lymfocytů (pre-B colony enhancing factor) a jako faktor s inzulínovým-mimetickým účinkem. Je produkován především ve stromálních buňkách viscerálního tuku makrofágovými buňkami typu CD14+. Visfatin v tukové tkáni reguluje maturaci adipocytů a jeho lokální up-regulace urychluje jak maturaci adipocytů, tak depozici tuku v buňkách. Visfatin je tvořen mnohem více viscerálním tukem ve srovnání s tukem subkutánním. Jeho koncentrace pozitivně koreluje s adiponectinem a ovlivňuje inzulínovou rezistenci. V experimentálních studiích byl zvýšen při hyperglykémii, a naopak snižován při podání inzulínu a somatostatinu. Má přímou vazbu k dostupnosti nutrientu a buněčné bioenergetice. Novější studie nyní přisuzují visfatinu i roli enzymu (NAMPT) katalyzujícímu biosyntézu NAD (nikotinamidadenin dinukleotidu) a ovlivňujícímu inzulínovou rezistenci v tukové tkáni. Visfatin tak zasahuje do glukózové homeostázy a má významný antidiabetický účinek, který moduluje i funkci β -buněk. Zajímavé jsou i nálezy prokazující změny visfatinu po tělesném cvičení: jeho krátkodobé zvýšení bezprostředně po tréninku a dlouhodobé snížení při pravidelném dlouhodobém cvičení nepochybně souvisí s hodnotami glukózy a inzulínu.

Koncentrace visfatinu může být také ovlivněna změnou tělesné hmotnosti, tedy úbytkem tukové tkáně. Visfatin stimuluje rovněž expresi IL-6 a IL-8 a je spojen s parametry oxidačního stresu.

Jeho změny spojené s transplantací ledvin nejsou dosud plně objasněny, nicméně je zřejmé, že v potransplantačním období dochází k zásadním změnám v řadě metabolických parametrů, které mohou významně ovlivnit rozvoj kardiovaskulárních komplikací změnami endoteliální funkce. Visfatin tak může sloužit jako časný marker poruchy funkce endotelu.

Recenzovaná studie má pochopitelně svoje limity. Především počet nemocných nebyl dostatečný a byl významně selektovaný (transplantace od živých dárců, mladí nemocní, vyloučení diabetici a pacienti užívající inhibitory ACE, sartany a statiny). Studie také nebyla schopna jasně vysvětlit vztah mezi koncentrací visfatinu a změnami endoteliální funkce. Nebyl však prokázán rozdíl v účinku jednotlivých užitých imunosupresiv.

Literatura

Axelsson J, Witasp A, Carrero JJ, et al. Circulation of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor I in relation to genotype, GFR body composition and survival in patient with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;49:237–241.

Ghanbari-Niaki A, Saghebjo M, Soltani R, Kirwan JP. Plasma visfatin is increased after high-intensity exercise. *Ann Nutr Metab.* 2010;57:3–8.

Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Visfatin a new adipocytokine is predominantly related to inflammation/endothelial damage in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2009;41:150–153.

Menon V, Li L, Wang A, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2599–2603.