

Nové poznatky o tukové tkáni u chronických chorob ledvin

Axelsson J. The emerging biology of adipose tissue in chronic kidney disease: from fat to facts. Nephrol Dial Transpl 2008;23:3041–3046.

Motto: Žádná dieta neodstraní všechny tuk z těla, protože vždy zbude tuk v mozku. Bez mozku můžete sice dobře vypadat, ale jediné, co můžete dělat, je státní služba. G. B. Show

Přes toto varování (nebo právě kvůli němu) celosvětově roste incidence obezity společně s diabetem 2. typu a hypertenzí. Navíc, metabolický syndrom (i bez hypertenze a diabetu) předsta-

vuje významný rizikový faktor pro nemocné s chronickým onemocněním ledvin (CKD) s ohledem na rozvoj proteinurie a progresu onemocnění. Pro nefrology to znamená nejen nárůst těchto nemocných v ambulanci, na dialýze či po transplantaci, ale i otázku, zda obezita samotná vyvolá renální onemocnění a zda zhoršuje jeho prognózu. Ačkoli některé studie u dialyzovaných nemocných prokazují krátkodobě pozitivní výsledky u nemocných s obezitou, resp. vyšším BMI, je nepochybné, že významnou roli hraje distribuce tuku – zda se jedná o tuk viscerální či podkožní a jaké je zastoupení svalové hmoty. Zjišťovaný pozitivní efekt bude nejspíše souviset s vyšším zastoupením svalové tkáně spolu s tukem podkožním, což standardní měření BMI nemůže posoudit.

Je složení tuku u nefrologických nemocných jiné?

Obecně je přijímáno, že obezita vyvolá inzulinovou rezistenci v souvislosti s periferní poruchou metabolické dráhy inzulinu při zvýšených hodnotách cirkulujících volných mastných kyselin, částečně i zvýšených markerech zánětu. Předpokládá se též, že tuková tkáň centrálně zasahuje do metabolického obratu lipidů a poruch glykoregulace. Uplatňuje se vliv adipokinů produkovaných tukovou tkání, porušené endokrinní kontroly inzulinové senzitivity, nutriční apetence a sekvestrace volných mastných kyselin ve formě triglyceridů. Rozvoj obezity je spojen s hypertrofií jednotlivých adipocytů a přeměnou tkáňových markofágů vedoucí k proinflamační roli tukové tkáně. Ta dále stimuluje lipolýzu v adipocytech, inhibuje další produkci triglyceridů, a tím systémově zvyšuje inzulinovou rezistenci.

U nemocných s CKD je obezita často spojena s metabolickým syndromem, doprovodnou dyslipidémií, inzulinovou rezistencí a hypertenzí. V žádné dostupné experimentální studii však nebyla prokázána změněná role tukové tkáně u nemocných se selháním ledvin včetně změn na buněčné úrovni. Jsou zde však přítomny odchylky typické pro postižení ledvin: zvýšená hodnota volných mastných kyselin, až pětinašobně vyšší koncentrace leptinu a částečně i adiponektinu ve srovnání se zdravými jedinci. Adipokiny se zvyšují paralelně s poklesem glomerulární filtrace, a to v souvislosti s poruchou jejich metabolické renální degradace. Z tohoto aspektu je přítomnost tukové tkáně při selhání ledvin rizikovější.

Tuková tkáň jako největší endokrinní žláza v těle

V minulých desetiletích byla objevena řada adipokinů produkovaných tukovou tkání, které významně zasahují do metabolických pochodů v těle. Zvláště je věnována velká pozornost adiponektinu, adipokinu schopnému ovlivnit jaterní a svalovou inzulinovou rezistenci, zlepšit endoteliální dysfunkci a blokovat proinflamační aktivitu. Z tohoto aspektu je produkt adipocytů, adiponektin, funkčním protihráčem ostatním adipokinům. Dle některých studií však paradoxně jeho koncentrace klesá při úbytku tukové tkáně. U nemocných s CKD je koncentrace adiponektinu zvýšena ve srovnání se zdravými jedinci. Současně však bylo prokázáno, že pokles adiponektinu u CKD znamená zvýšené kardiovaskulární riziko. Z hlediska analytického je důležité, že adiponektin se vyskytuje v několika izoformách, které nejsou stejně biologicky účinné. Jejich rozlišení standardním stanovením ELISA však není možné. Existují nejméně dva specifické adiponektinové receptory, Adipo R1 a R2, jejichž současná blokáda je spojena se zvýšeným obsahem triglyceridů v tkáni, zvýšeným oxidačním stresem a inzulinovou rezistencí. K této up-regulaci může dojít v krevních mononukleárech u nemocných v dlouhodobém dialyzačním léčení. Protože exprese Adipo R1 a R2 je vícenásobně vyšší ve svalu než v tukové tkáni, zachovalá svalová hmota u nemocných s CKD velmi význam-

ně ovlivňuje – a to bez ohledu na tukovou tkáň – i metabolickou kompenzací nemocných.

Adipokiny jako uremické toxiny zprostředkující anorexii

V recentní experimentální studii u uremických potkanů zjistili Mak a spol., že signální dráha leptinu může centrálně ovlivnit vznik anorexie. Blokádou této signální dráhy prostřednictvím suprese hypothalamického receptoru pro melanokortin 4 je dosaženo vzestupu tělesné hmotnosti zvířat. Z tohoto aspektu byl sledován i nikotinamid fosforyltransferáza (Namt), známý jako vistatin, a PBEF-I (pre-beta cell colony-enhancing factor I). Tento adipokin může být mediátorem inzulinové rezistence v selektivně up-regulované tukové tkáni inzulinorezistentních potkanů. U nemocných s diabetem byly zjištěny zvýšené koncentrace Nampt, které mohou zasahovat na buněčné úrovni do metabolické regulace během hladovění. U nemocných s CKD zvýšená koncentrace Nampt dále zasahuje i do procesu endoteliální dysfunkce a uremické anorexie.

Tuková tkáň, kost a hypertenze

Vedle řady nepříznivých vlivů, vyvolaných zvýšenou expresí proinflamačních cytokinů v tukové tkáni, je v poslední době věnována pozornost vlivu obezity na metabolismus kosti. Některé recentní studie prokazují přímou korelaci mezi rozvojem osteoporózy a přírůstkem tukové tkáně, a to jak u starších, tak i mladších jedinců. Zajímavé je zjištění recipročního vztahu mezi obsahem tuku v kostní dřeni a úbytkem kostní hmoty. Nález podporuje teorii, že osteoblasty a adipocyty mají společnou progenitorovou buňku. Další výzkum by měl prokázat, zda dochází k preferenční diferenciaci stromálních buněk z osteoblastů na adipocyty, či zda se jedná o pasivní akumulaci tuku v méně aktivní části kosti. Zajímavé je sdělení, že adiponektin a leptin mohou ovlivnit kostní obrat, zatímco osteokalcin může stimulovat expresi inzulinu z beta-buněk a adiponektinu z adipocytů.

Další významnou oblastí je vztah mezi tukovou tkání a nervovým systémem. Viscerální obezita je spojována se zvýšeným rozvojem rizika hypertenze. Tuková tkáň se výrazně podílí na aktivaci systému RAAS, a to na místní i systémové úrovni. Opakovaně byla prokázána zvýšená aktivita sympatického nervového systému a jeho receptorů, centrálně i orgánově (např. v ledvinách I1 imidazolínové receptory). U nemocných s CKD a zvýšenou aktivitou sympatiků při obezitě se významně zvyšuje zpětná resorpce Na v proximálním tubulu a vzrůstá obsah směnitelného Na v těle.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Obezita představuje v současné době jedno z hlavních epidemiologických rizik pro stárnoucí populaci nefrologických nemocných. Prevalence ESRD v USA se v posledním desetiletí zdvojnásobila a v roce 2010 se předpokládá 650 000 nemocných. Studií zabývajících se problematikou obezity u nefrologických nemocných v poslední době rychle přibývá.

Hyperinzulinémie stimuluje systém renin-angiotensin-aldosteron, aktivuje prorůstové faktory IGF-1 a IGF-2. Uplatňují se adipocytokiny, především leptin. Hyperleptinémie vede k up-regulaci cytokinů TGFβ, což se jednak může podílet na akcentaci proteinurie, jednak to může dále vést k fibrotizaci intersticia ledviny. Často přítomná hyperlipidémie především prostřednictvím LDL receptorů ovlivňuje kaskádu profibrogenních cytokinů. Zvýšená koncentrace resistinu a snížená koncentrace adiponektinu též přispívá k prohloubení inzulinorezistence. Může být zvýšena i koncentrace asymetrického dimethylargininu, která

prostřednictvím NO řídí míru vazodilatace propustnosti kapilár. V tukové tkáni se zmnožují a zvětšují adipocyty, ale i stromální vymezená tkáň. Tuková tkáň produkuje mnoho aktivních cytokinů (leptin, adiponektin, resistin, TNF α , IL-6), PAI-1, volné mastné kyseliny, angiotensinogen a lipoproteinovou lipázu. Často bývá zvýšena i koncentrace proinflamačního markeru vysoko senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP).

Z řady studií včetně našich je zřejmé, že se významně liší svým účinkem tuk viscerální a subkutánní a že se také liší exprese jednotlivých adipokinů. Vyšetření lean body mass se provádí nejčastěji pomocí antropometrie, DEXA, bioimpedančně či MR.

Obezita představuje jeden ze závažných rizikových faktorů i u nemocných po transplantaci ledviny, který ovlivňuje dlouhodobou prognózu. Je charakterizována zmnožením tuku s predispozicí v oblasti hrudníku a břicha (obezita viscerálního – abdominálního typu). Prevalence obezity transplantovaných je vysoká, pohybuje se nyní mezi 20–30 % v prvním roce po transplantaci. Obezita je často sdružena s dalšími poruchami, především hypertriglyceridemií, inzulinovou rezistencí, hyperglykemií na lačno a hypertenzí. Nemocní po transplantaci ledviny tak představují významnou rizikovou skupinu. Již primární renální onemocnění je často spojeno s proteinurií a následná dialyzační léčba pak s chronickými zánětlivými procesy. Úspěšná transplantace obnoví renální funkci, což představuje pozitivní faktor z hlediska metabolické clearance řady látek. Na druhé straně, dlouhodobé podávání imunosupresivních látek, především prednisonu, a často vyšší přísun energie v potravě vedou k častému rozvoji obezity a v řadě případů k rozvoji metabolického syndromu.

Hlavní riziko obezity po transplantaci však spočívá v ovlivnění mortality při rozvoji kardiovaskulárních komplikací. Kardiovaskulární komplikace jsou nejčastější příčinou úmrtí nemocných po úspěšné transplantaci ledviny. Dalším významným faktorem je i zvyšující se průměrný věk nemocných, kteří jsou indikováni k transplantaci, ale i zvyšující se zastoupení diabetiků v čekací listině.

Zmnožení tukové tkáně v organismu lze charakterizovat pomocí body mass indexu (BMI) a pomocí jednoduchých antropometrických vyšetření, např. obvodu pasu a boků a jejich poměru. Hodnota BMI však neodráží přesný podíl tuku a beztukové hmoty (ženy a starší lidé mají vyšší procento tuku). Procento tělesného tuku (a tím současně i beztukové tkáně, tzv. lean body mass) lze přesněji určit pomocí kaliperu, bioimpedancí, hydrodenzitometrií či pomocí DEXA. V posledním desetiletí se objevily studie umožňující přímé sledování změn objemu tuku v těle pomocí magnetické rezonance (MR zobrazovací a MR spektroskopie).

Obezita u transplantovaných nemocných je viscerálního typu u mužů i u žen. Tento typ obezity u žen je dán i poklesem hormonálních aktivit během dialyzační léčby a předčasným nástupem menopauzy. Závažné je spojení obezity s dalšími rizikovými faktory, především inzulinovou rezistencí a hyperglykemií na lačno či již rozvojem diabetu 2. typu. Dále pak se závažnou dyslipidemií, především hypertriglyceridemií a hypertenzí. Časté jsou i zvýšené koncentrace leptinu, homocysteinu, konečných produktů pokročilé glykace (AGE) a asymetrického dimethylargininu. Současně jsou sníženy koncentrace adiponektinu.

U transplantovaných nemocných je obezita ve více než 80 % sdružena se závažnou hypertenzí, na jejímž mechanismu se může účastnit významnou změnou jak aktivace sympatického nervového systému (zvýšená hodnota leptinu a interakce neuropeptidů – především neuropeptidu Y v hypothalamu), tak aktivace systému RAS. Je zvýšena zpětná reabsorpce Na (především v Henleově kličce) a periferní vaskulární rezistence. Iniciální glomerulár-

ní hyperfiltrace může být spojena i s aktivací celulární proliferace (lokální růstové faktory a cytokiny), zmnožením intra- a extracelulární matrix až s rozvojem glomerulosklerózy a zánikem nefronu. V tukové tkáni při závažných formách obezity dochází nejen k hypertrofii, ale též k hyperplazii adipocytů, což je spojeno s lokálním účinkem adipogenních faktorů zahrnujících inzulin, glukokortikoidy, T3, cAMP, zatímco cytokiny (IL-1 β , TNF α a β) jsou potenciálními inhibitory diferenciací.

Na rozvoji obezity se z patogenetického hlediska podílejí jak faktory genetické, tak i faktory vnější. Ačkoli genetické faktory obezity nejsou dosud jednoznačně objasněny, v poslední době je věnována pozornost leptinu, jeho receptorům a také ghrelinu, který byl objeven jako přirozený ligand receptoru růstového hormonu. Vysoká exprese jeho mRNA v GIT a CNS dala vzniknout teorii, že ghrelin by mohl být spojovacím článkem mezi GIT a centry regulace příjmu potravy. Ghrelin tvoří antagonický pár s leptinem, blokuje totiž leptinem navozené omezení příjmu potravy.

Tuková tkáň je i sekrečním orgánem, neboť adipocyty produkují leptin, adiponektin, resistin, TNF α , FFA, PAI-1, IL-6, angiotensinogen a lipoproteinovou lipázu. Pozornost řady autorů se soustředila na analýzu adipocytokinu adiponektinu (ADN). ADN má m. hm. 30 kD a jeho nízká plazmatická koncentrace je dávana do souvislosti se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Ačkoli u nemocných se sníženou renální funkcí a po transplantaci ledviny jsou hodnoty v důsledku částečného metabolického bloku vyšší, než by odpovídalo běžné populaci, jeho nízké hodnoty odpovídají zvýšenému riziku. Protihráčem ADN je zřejmě i resistin (12,5 kD), jehož zvýšené koncentrace korelují s hodnotami markerů aterosklerotického zánětu.

Literatura

Di Iorgi N, Rosol M, Mittelman SD, et al. Reciprocal relation between bone marrow adiposity and the amount of bone in skeleton of adults. *J Clin Endocrin Metabol* 2008;93:2281–2286.

Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, et al. Increased body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1453–1459.

Mak RH, Cheung W, Cone RD, et al. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:794–797.

Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:550–562.

FSP1 jako možný prediktor odpovědi na kortikosteroidy u nemocných s IgA nefropatií

Harada K, Akai Y, Yamaguchi Y, Kimura K, Nishitani Y, Nakatani K, Iwano M, Saito Y. Prediction of corticosteroid responsiveness based on fibroblast-specific protein 1 (FSP1) in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3152–3159.

Kortikosteroidy patří mezi základní strategie léčby IgA nefropatie. Podle japonských guidelines pro léčbu IgA nefropatie jsou indikovány u nemocných s glomerulární filtrací > 70 ml/min/1,73 m², proteinurií > 0,5 g/den a aktivními histologickými změnami v renální biopsii. Problémem ale zůstává, jak monitorovat úspěšnost léčby či odpověď na ni, v indikaci takto „malých“ močových nálezů. Vystavovat nemocné riziku další renální biopsie je nepřijatelné. Proto se hledají faktory, které by mohly přispět k řešení tohoto problému. Jedním z nich, který by mohl sloužit k monitoraci aktivity IgA nefropatie a přítomnosti fibrózy je FSP1 – fibroblast-specific protein 1. Tento protein je specifickým markerem aktivovaných fibroblastů a bylo prokázáno, že fibroblasty pozitivní na FSP1 se akumuluji v oblastech významné intersticiální fibrózy v ledvinách (Strutz, 1995; Iwano, 2004).