

Snížený příjem produktů pokročilé glykace potravou zpomaluje v experimentu progresi renální insuficience

Feng JX, Hou FF, Liang M, Wang GB, Zhang X, Li HY, Xie D, Tian JW, Liu ZQ. *Restricted intake of dietary advanced glycation end products retards renal progression in the remnant kidney model. Kidney Int* 2007;71:901–911.

Chronická onemocnění ledvin představují významná onemocnění u pacientů s diabetem a hypertenzí. Renální fibróza, konečná společná cesta chronických onemocnění ledvin, predikuje úroveň renální funkce a dlouhodobou prognózu. V tomto procesu je zapojena řada mechanismů – aktivace systému renin-angiotensin, zvýšená exprese cytokinů, oxidační stres a akumulace různých toxických látek, mezi nimi také produktů pokročilé glykace (AGE). U pacientů s renální insuficiencí je patrná zvýšená akumulace AGE v organismu, která je připisována snížené renální clearance a zvýšené tvorbě těchto látek vlivem oxidačního stresu (Miyata et al., 2000). Kromě endogenně vznikajících AGE existují také exogenní zdroje, jako je potrava, především pokud je tepelně zpracována. Endogenní i exogenní AGE přispívají ke komplikacím diabetu a renální insuficienci, jako je endotelová dysfunkce, akcelerovaná ateroskleróza a amyloidóza z ukládání β_2 -mikroglobulinu. Intravenózní podání AGE ve zvířecím experimentu vede k albuminurii a glomeruloskleróze. Ledvina je hlavní orgán pro vylučování AGE z potravy, a také orgán, ve kterém se AGE akumulují. Plazmatické koncentrace AGE významně souvisejí s progresí renální insuficience.

Cílem studie bylo ukázat, zda akumulace AGE z potravy významně přispívá k progresi chronických onemocnění ledvin, především v případě již existující renální insuficience. Práce se zaměřila na dlouhodobější podávání AGE (13 týdnů) a jejich vliv na strukturu a funkci ledviny.

Pro studii byly připraveny tři nutričně stejné druhy potravy lišící se pouze obsahem AGE – standardní, s vysokým obsahem AGE (3× více AGE než standardní strava) a s nízkým obsahem AGE (polovina AGE proti standardní stravě). Studie byla realizována na laboratorních potkanech, u kterých byla provedena 5/6 nefrektomie. Zvířata pak byla rozdělena do tří skupin a dostávala

stravu s různým obsahem AGE. U kontrolních zvířat byl proveden podobný operační výkon, ale bez nefrektomie, a dostávala standardní stravu. Na konci 5., 9. a 13. týdne po operaci bylo vždy deset zvířat v každé skupině usmrceno a odebrána krev, moč a ledvina na další vyšetření. AGE byly stanoveny fluorescenčně a jako obsah CML imunochemicky metodou ELISA. Vzorek ledviny byl zpracován histologicky zkušeným patologem. Imuno-histochemicky byla testována infiltrace makrofágů, exprese TGF- β_1 (transformující růstový faktor- β_1) a MCP-1 (monocyty chemotrahující protein-1). Byla také sledována RNA z renálního kortexu – exprese TGF- β_1 , MCP-1 a glyceraldehydfosfát dehydrogenázy. Dále byla měřena koncentrace albuminu a lipidů v séru, v tkáni ledviny pak lipoperoxidace (jako TBARS – látky reagující s kyselinou thiobarbiturovou), AOPP (produkty pokročilé oxidace proteinů) a glutathionperoxidáza (GSHPx) a MCP-1 a TGF- β_1 v moči.

Výsledky studie:

- Sérové koncentrace AGE byly významně vyšší u zvířat s 5/6 nefrektomií než u kontrol. Nejvyšší byly u zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE a postupem času se dále zvyšovaly. Podobně tomu bylo i ve tkáni ledviny. Přitom lipidový profil a sérový albumin se u nefrektomovaných zvířat nelišil.
- Hmotnost ledviny se postupem času zvyšovala, a to nejvíce ve skupině zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE. Stejně tak se zvětšovala velikost glomerulů. Na druhé straně hmotnost ledviny a velikost glomerulů u zvířat na dietě s nízkým obsahem AGE byla menší než u zvířat na standardní stravě.
- Postupem času progredovala u nefrektomovaných zvířat glomeruloskleróza a intersticiální fibróza, nejvíce u zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE, zvířata na dietě s nízkým obsahem AGE měla opět lepší výsledky než zvířata na standardní stravě. Sérová koncentrace AGE významně korelovala s glomerulosklerózou i intersticiální fibrózou. Infiltrace makrofágy ve zbytku ledviny byla patrná v glomerulech i v intersticiu, opět nejvíce u zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE. Restrikce AGE významně snižovala infiltraci makrofágy. Opět byla patrná souvislost se sérovými koncentracemi AGE.
- Subtotální nefrektomie vedla ke zhoršení renální funkce (zvýšení kreatininu v séru a snížení clearance kreatininu). Systolický krevní tlak se zvyšoval od 5. týdne u všech nefrektomovaných zvířat stejně. Zhoršování renální funkce a proteinurie bylo

nejvýznamnější u zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE, a naopak nejméně patrné u zvířat na dietě nízkým obsahem AGE. Sérové koncentrace AGE u nefrektomovaných zvířat významně korelovaly s proteinurií a clearance kreatininu.

- Imunohistochemické studie ukázaly, že barvení na MCP-1 a TGF- β_1 bylo minimálně pozitivní v tubulárních buňkách a negativní v glomerulech. U 5/6 nefrektomovaných zvířat byla zjištěna pozitivita v tubulointersticiu i glomerulech – více u zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE a méně u zvířat s nízkým obsahem AGE ve srovnání se zvířaty na standardní stravě. Podobné výsledky byly získány pro expresi MCP-1 a TGF- β_1 mRNA. Močová exkrece MCP-1 a TGF- β_1 byla významně zvýšena u zvířat s 5/6 nefrektomií – nejvíce u zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE.
- Parametry oxidačního stresu – TBARS a AOPP – měřeny v homogenátu renálního kortexu byly u nefrektomovaných zvířat významně zvýšeny a GSHPx sníženo. Obsah AGE v ledvině koreloval významně pozitivně s TBARS a AOPP a negativně s GSHPx.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Produkty pokročilé glykace (AGE), látky vzniklé neenzymatickou glykací a vlivem oxidačního a karbonylového stresu, hrají významnou roli v patogenezi řady chronických onemocnění a jejich závažných, často fatálních komplikací, např. diabetes mellitus, kardiovaskulárních onemocnění či chronického selhání ledvin. Tkáňová akumulace AGE má řadu toxických účinků. AGE mohou přímo poškodit strukturu extracelulární matrix, zesílit proteiny, změnit jejich fyzikální a chemické vlastnosti a metabolismus, nebo mohou působit přes specifické receptory, především RAGE (receptor pro AGE), a indukovat tak oxidační stres, prozánětlivou odpověď a up-regulovat protrombotické cesty s následným tkáňovým poškozením. Solubilní RAGE (sRAGE) je přirozeně se vyskytující inhibitory patologických účinků přes RAGE.

AGE byly nejprve studovány potravinovými chemiky (Maillard, 1912), jejich spoluúčast u různých patologických stavů byla popsána teprve o několik desítek let později. Ukazuje se, že v poškození organismu mají význam jak AGE vzniklé přímo v organismu, tak exogenní AGE a jejich prekursory – jejich zdrojem je především potrava a tabákový kouř. Přitom je v současné době všeobecně uznáváno, že jen malá část AGE z požití potravy (cca 10 %, především nízkomolekulární látky) je absorbována do cirkulace a z nich asi 30 % je vylučováno močí a stolicí (Faist a Ebersdobler, 2000).

Výsledky v komentované experimentální práci jasně ukazují, že strava bohatá na AGE urychluje progresi renální insuficience v modelu subtotální nefrektomie. Na druhou stranu omezení AGE v potravě zpomaluje fibrotizaci v ledvině a zhoršování funkce ledviny, pravděpodobně cestou snížení oxidačního stresu a zánětu. Potrava bohatá na AGE může totiž zvyšovat akumulaci AGE v ledvině a může potencovat intrarenální oxidační stres a zánět, což může následně zvýšit endogenní tvorbu AGE. Pokud tato hypotéza skutečně platí, a to nejen v experimentu, ale především u člověka, pak restrikce AGE v potravě může zpomalit progresi chronických onemocnění ledvin, a proto by dietní intervence měla být zvážena u všech pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Na druhou stranu je vhodné konstatovat, že množství AGE v potravě se zvyšuje při jejím tepelném zpracování (především smažení a grilování) a takováto strava má často také lepší chuť. Snaba snížit AGE v potravě by neměla být za cenu malnutrice, která by pak negativně ovlivnila prognózu nemocného.

Ledviny mají důležitou funkci ve vylučování AGE, a jak ukazují výsledky studie, u kontrolních laboratorních zvířat na normální stravě

se jejich hladiny významně nemění. U jedinců s nepostiženou funkcí ledvin je tedy zřejmě jejich příjem, metabolismus a vylučování v dynamické rovnováze.

Ukazuje se, že produkty pokročilé glykace, jejich vznik, metabolismus a biologické účinky jsou ovlivněny multifaktoriálně a je nutné se jimi komplexně zabývat, aby bylo možné správně preventivně a terapeuticky zasáhnout.

Literatura

Faist V, Ebersdobler HF. Metabolic transit and in vivo effects of melanoidins and precursor compounds deriving from the Maillard reaction. *Ann Nutr Metab* 2001;45:1–12.
Maillard LC. Action des acides amines sur les sucres; formation des melanoidines par voie methodique. *CR Acad Sci* 1912;154:66–68.
Miyata T, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. Relevance of oxidative and carbonyl stress to long-term uremic complications. *Kidney Int* 2000;58:S120–S125.

Chronické selhání ledvin u příjemců ledvinného štěpu

Ansell D, Udayaraj UP, Steenkamp R, Dudley CRK. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care? Data from the UK renal registry. Am J Transplant 2007;7:1167–1176.

NKF vydala v roce 2002 doporučení pro klasifikaci chronických renálních onemocnění (CKD) podle odhadnuté glomerulární filtrace (GFR) pomocí jednoho ze vzorců ze studie MDRD nebo pomocí vzorce Cockcrofta a Gaulta. Podle těchto doporučení by neměli být nemocní, kteří mají GFR > 1,0 ml/s (60 ml/min)/1,73 m² a přitom nemají známky renálního postižení, klasifikováni jako pacienti s chronickým onemocněním ledvin. Současná modifikace těchto doporučení (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) doporučuje pro nemocné s funkční transplantovanou ledvinou používat vždy označení CKD bez ohledu na jejich GFR. Navíc je doporučeno použít u nemocných po transplantaci ledviny písmeno T za stadium chronických onemocnění ledvin (např. 5T). Ze studií je známo, že nemocní vracející se do dialyzační léčby po transplantaci mají nižší hodnoty hematokritu, albuminu i GFR než nemocní s nativními neuropatiemi. Nikdy také nebyl vyšetřen vztah mezi funkcí štěpu pomocí odhadnuté GFR a sociální deprivací. Tato komentovaná studie zkoumala výskyt komplikací vyplývajících z chronických onemocnění ledvin (štěpu) ve velké multicentrické kohortě nemocných ve stadiu 4T a 5T při použití dat z UK Renal Registry. Tento registr spravuje data od dialyzovaných nemocných a od nemocných po transplantaci ledviny. Autoři sledovali vývoj GFR a hodnoty hemoglobinu u nemocných v různých transplantačních centrech a rovněž analyzovali vztah mezi funkcí štěpu a sociální deprivací.

Registr UKRR sbírá data od nemocných po transplantaci po čtvrt roce elektronickým způsobem, zadávají se demografické a základní biochemické údaje. Registr spravoval údaje o 13 369 nemocných sledovaných ve 49 centrech v letech 2004–2006. Do studie nebyly zahrnuty údaje o nemocných s neuvedeným etnikem a s chybějící hodnotou sérového kreatininu. GFR byla odhadnuta pomocí vzorce MDRD, i když je známo, že u nemocných po transplantaci ledviny není tento vzorec přesný. Podobně je tomu ale i u jiných metod odhadu GFR po transplantaci. Měření sociální deprivace spočívalo ve zjištění výskytu nezaměstnanosti, domácností bez auta, vlastního bytu nebo v obývání jednoho bytu více rodinami. K těmto údajům byly čtvrtletně sbírány údaje o krevním tlaku, kalcium, fosforu, iPTH, cholesterolu, hemoglobinu, bikarbonátu apod. Studie také analyzovala proporce nemocných, kteří měli laboratorní výsledky odpovídající doporučením UK Renal Association a DOQI,