

Vliv bazální koncentrace adiponektinu na mortalitu hemodialyzovaných nemocných v závislosti na iniciační hodnotě BMI v dlouhodobém 4,5letém sledování

Tsigalou C, Chalikias G, Kantartzis K, et al. Differential effect of baseline adiponectin on all-cause mortality in hemodialysis patients depending on initial body mass index. Long-term follow-up data of 4.5 years. *J Ren Nutr* 2013;23:45–56.

Adiponektin (ADN) je jedním z významných adipocytokinů, o kterém se předpokládá, že může příznivě ovlivnit kardiovaskulární komplikace u kardiologických nemocných. Z oběhu je vylučován především ledvinami, proto jsou jeho měřené koncentrace zvýšené ve studiích pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Ve srovnání se zdravými jedinci může být při CKD koncentrace adiponektinu až trojnásobně zvýšena. Je však známo, že tato skupina pacientů má kardiovaskulární riziko nepochybně zvýšené. Také výsledky epidemiologických studií jsou nejednoznačné: zvýšení ADN bylo spojeno jak se zlepšenou, tak i se zhoršenou kardiovaskulární prognózou. V nedávné studii bylo u dialyzovaných nemocných pak poukázáno na nelineární vztah mezi ADN a klinickým průběhem, tzn. že koncentraci ADN je nutno hodnotit ve vztahu k dalším rizikovým faktorům.

V dlouhodobé observační prospektivní studii byl v souboru 60 hemodialyzovaných pacientů hodnocen vztah mezi bazální hodnotou ADN a iniciačním BMI k predikci kohortní mortality. Současně byly hodnoceny i markery prozánětlivých (IL-6) a protizánětlivých cytokinů (IL-10). V nelineárním modelu přežívání byla zjištěna závislost typu „křivky U“ ve vztahu k BMI (neboli jak příliš nízké, tak vysoké hodnoty představují souměřitelné riziko, hranice byla vypočtena při BMI 24). Při stanovení této „cut off“ hodnoty BMI 24 byl prokázán signifikantní vztah mezi ADN a mortalitou. Při hodnotách BMI vyšších než 24 bylo každé zvýšení plazmatické koncentrace ADN o 15 µg/ml spojeno s poklesem rizika úmrtí, zatímco u pacientů s BMI < 24 tento vztah prokázán nebyl. Průřezová analýza současně zjistila, že ve skupině pacientů s protektivním účinkem ADN (BMI > 24) byla zjištěna pozitivní

korelace mezi ADN a IL-10 ($r = 0,345$; $p = 0,027$) a negativní korelace mezi ADN a IL-6 ($r = -0,322$; $p = 0,040$). Nebyl však potvrzen vztah mezi ADN a IL-10, resp. IL-6 u nemocných, u nichž byla vstupní hodnota BMI < 24.

Z výsledků studie vyplývá, že obezita ovlivňuje významně vliv ADN na mortalitu u hemodialyzovaných nemocných. Z této skutečnosti pak vyplývá nejednoznačná interpretace vlivu zvýšené koncentrace ADN na kardiovaskulární riziko u pacientů s CKD. Ve shodě s výsledky této studie Zoccali a spol., Li a spol. a Trimarchi a spol. prokazovali vztah ADN k parametrům viscerální obezity, především obvodu pasu a systolické hypertenzi, a také to, že změna BMI může ovlivnit efekt ADN na kardiovaskulární riziko. Především malnutrice dialyzovaných nemocných, a to i při zdánlivě stabilním BMI, může účinek ADN změnit z pozitivního na neutrální až negativní.

Hlavním limitem interpretace výsledků je malý počet nemocných s kardiovaskulárními komplikacemi (pouze 13 % z celého souboru), dále výsledky jsou z monocentrické studie a nebyla prováděna průběžná laboratorní monitorace sledovaných parametrů během 4,5letého období (klíčové biochemické parametry byly nabrány na začátku a za 6 měsíců sledování). Také vypočítaná „cut-off“ hodnota BMI 24 je relativně nízká. Pozitivní vliv ADN v ovlivnění mortality byl zachycen pouze u nemocných s BMI > 24. Nebyl však rozdíl ve skupině s BMI < 30 a BMI > 30. Zde je zřejmé, že významnějším krátkodobým faktorem (stanovení za 6 měsíců) je malnutrice, zatímco vliv BMI > 30 a hlavně > 35 je nepříznivých dlouhodobým faktorem.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Adiponektin je polypeptidový hormon secernovaný adipocyty, který v oběhu cirkuluje ve formě nízkomolekulárních nebo vysokomolekulárních oligomerů. Sekrece adiponektinu se snižuje se stoupajícím množstvím tukové tkáně a snížené sérové koncentrace adiponektinu jsou nalézány u hypertoniků, u osob s kardiovaskulárním onemocněním a u obézních nemocných s diabetem 2. typu. U zdravého člověka se koncentrace adiponektinu v séru pohybují okolo 0,5–30 µg/ml. Adiponektin aktivuje enzym AMP kinázu v kosterním svalu i v játrech s následnou aktivací oxidace volných mastných kyselin (NEFA), zvýšenou extrakcí glukózy z krve a sníženou glukoneogenezi v játrech a následně zvyšuje citlivost tkání na působení inzulinu. Účinek adiponektinu je spojen s poklesem sérové koncentrace triglyceridů, zvýšením koncentrace HDL cholesterolu a s dalšími antiaterogenními účinky. Adiponektin snižuje expresi cytoadhezivních molekul VCAM-1 v endoteliích, scavengerových receptorů v makrofázích a inhibuje proliferaci a migraci hladkých svalových buněk cévní stěny indukovanou destičkovým růstovým faktorem (PDGF) a také inhibuje tvorbu tumor necrosis faktoru α (TNF α).

Adiponektin je protein specifický pro tukovou tkáň; má strukturální homologii s kolagenem VI a X a s komplementovým faktorem Clq. Je kvantitativně nejbohatějším peptidem produkovaným adipocyty. Na rozdíl od leptinu jeho koncentrace v plazmě s rostoucím množstvím tukové tkáně klesá. Jeho sekrece/exprese se zvyšuje působením IGF-1 nebo aktivátory PPAR, a snižuje se po podání glukokortikoidů a β -adrenergických agonistů. Má silný protizánětlivý a antiaterosklerotický účinek včetně inhibice exprese TNF α . Je tedy „protihráčem“ proaterogenních rizikových faktorů.

Jak je to u nemocných se současným postižením ledvin? Je známo, že tito nemocní mají endoteliální dysfunkci a jednoznačně zvýšené riziko kardiovaskulárního postižení. Užívá se

pojmem kardiorenální či renokardiální syndrom, při němž by mohl adiponektin představovat citlivý marker rizikivosti rozvoje aterosklerotických změn.

Adiponektin klesá u nemocných s obezitou, hypertenzí a diabetem, kteří nemají závažné renální postižení. U nefrologických pacientů, především u nemocných s diabetickou nefropatií, však jeho hodnoty stoupají a především u diabetické nefropatie korelují i s výší proteinurie. Nález v literatuře většinou prokazují vyšší koncentrace adiponektinu v závislosti na klesající renální funkci. Lze tedy předpokládat, že metabolická a zřejmě i renální clearance adiponektinu s poškozením renální funkce klesá, což např. dokládá studie Fujity a spol. (2006) sledující vztah mezi poškozením renálních tubulů monitorovaných hodnotami NAG a MCP-1. Podobné nálezy byly zjištěny ve studiích Saraheima (2008), Lina (2007) či Yenicesa (2005) u nemocných s diabetem. U diabetiků s mikroalbuminurií při normální renální funkci byly koncentrace adiponektinu stejné ve srovnání se souborem bez nefropatie. Byla zjištěna nepřímá korelace se stupněm snížení renální funkce a také velikostí proteinurie. U pacientů s diabetem 2. typu a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem by tak mohla koncentrace adiponektinu představovat citlivý indikátor rizika aterosklerotických změn. Bohužel, u nemocných se současným renálním postižením – a literární data udávají již hodnotu nižší než 60 ml/min, tj. 1 ml/s (stadium CKD 2–3) – je výsledná hodnota patologicky vyšší v důsledku snížení metabolické clearance adiponektinu. Další možnou překážkou zhodnocení koncentrace adiponektinu ve vztahu k riziku aterosklerotických změn je vliv inhibitorů ACE, event. sartanů. Byla publikována data, např. Yenicesu a spol. (2005) ukazující, že blokáda systému RAAS zvyšuje koncentraci adiponektinu u nemocných s diabetem. Je

také možné, že výsledný efekt byl ovlivněn poklesem proteinurie těchto nemocných. Je zajímavé zjištění, že po transplantaci ledviny zvýšená koncentrace adiponektinu u předtransplantačně dlouhodobě dialyzovaných klesá, což podporuje předpoklad o vlivu ledvinné funkce v procesu jeho biodegradace či eliminace. Neklesá však k normálním hodnotám zjišťovaným u zdravých jedinců s normální funkcí ledvin. Zde se mohou uplatňovat jak přetrvávající poruchy v metabolismu sacharidů a lipidů, tak nově vliv imunosupresivní léčby. Z tohoto hlediska jsou v ojedinělých studiích (Teplan et al.) zjišťovány zvýšené koncentrace adiponektinu i u pacientů se zvýšenými rizikovými faktory aterosklerózy, např. se zvýšenou koncentrací asymetrického dimethylargininu.

Souhrnně lze uvést, že snížená koncentrace adiponektinu v běžné populaci a u diabetiků koreluje s inzulinovou rezistencí a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. U nefrologických nemocných a u pacientů po transplantaci ledviny však může být přítomna inzulinová rezistence i zvýšené kardiovaskulární riziko i při zvýšených koncentracích adiponektinu. Jako marker aterosklerotického rizika je proto u nefrologických nemocných nevhodný.

Literatura

- Fujita H, Morii T, Koshimura J, et al. Possible relationship between adiponectin and tubular injury in diabetic nephropathy. *Endocrin J* 2006;53:745–752.
- Lin J, Hu FB, Curhan G, et al. Serum adiponectin and renal dysfunction in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:239–244.
- Saraheimo M, Forsblom C, Fagerudd J, et al. Serum adiponectin is increased in type 1 diabetic patient with nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28:1410–1414.
- Teplan V, Schück O, Racek J, et al. Asymmetric dimethylarginine and adiponectin after renal transplantation: role of obesity. *J Ren Nutr* 2008;18:154–157.
- Yenicesu M, Yilmaz MI, Caglar K, et al. Adiponectin level is reduced and inversely correlated with degree of proteinuria in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 2005;64:9–12.
- Yenicesu M, Yilmaz MI, Kayser C, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increased plasma adiponectin levels in type 2 diabetic patients with proteinuria. *Nephron Clin Pract* 2005;99:115–121.