

Metabolické změny během letní aktivity a zimní anurické hibernace u volně žijících hnědých medvědů

Stenvikel P, Fröbet O, Anderstam B, et al. Metabolic changes in summer active and anuric hibernating free-ranging brown bears (*Ursus arctos*). *PLoS One* 2013;8:e72934.

Stenvinkel P, Jani AH, Johnson RJ. Hibernating bears (*Ursidae*): metabolic magicians of definite interest for the nephrologist. *Kidney Int* 2013;83:207–212.

Hnědý medvěd (*Ursus arctos*) přezimuje formou hibernace pět až šest měsíců každou zimu a během této doby nepřijímá potravu ani vodu, je anurický a bez pohybu. Přes tyto extrémní podmínky se u něj nevyvíjí hyperazotémie ani se nemění svalová aktivity a kostní denzita. Dosud byla většina renálních metabolických

studií u těchto zvířat limitována jejich malým počtem, navíc byla zvířata většinou chována v zajetí. Ve švédské studii bylo vyšetřeno 16 volně žijících hnědých medvědů a odběry krve byly uskutečněny jak během zimního spánku (hibernace) v únoru a v březnu, tak během letní aktivity v červnu. Vzorky byly odebrány po předchozí anestezii zvířat lokalizovaných GPS navigací a bezprostředně zpracovány. Byly zjištěny významné biochemické rozdíly ve srovnání s lidskou populací. Pokud se týká renálních funkcí, v zimě byly koncentrace kreatininu v séru u medvědů 2,5krát zvýšeny oproti normě (z 80 na 240 μmol), zatímco hodnota močoviny v séru byla dvakrát snížena. Koncentrace kalcia zůstaly nezměněné, koncentrace fosfátů se snížily, přestože hodnota FGF-23 (fibroblast growth factor-23) vzrostla. Přes výrazně sníženou renální funkci (snížení na 20 % ve srovnání s letním obdobím, odhadovaný výpočet dle koncentrace kreatininu v séru) nebyly přítomny známky aktivace zánětlivých parametrů, naopak byla zvýšena antioxidační aktivita. Nutriční analýza ukázala zvýšené zásoby tuku (včetně tzv. hnědého tuku), stabilizovanou hodnotu základních aminokyselin a lehkou hyperglykémii. Přes dlouhodobou anorexii nebyly pozorovány významné změny esenciálních, neesenciálních a rozvětvených aminokyselin. Změny byly zachyceny v individuálních aminokyselinách ureového cyklu (malý Krebsův cyklus), a sice v ornitinu, citrulinu a argininu, ukazující na aktivovaný a modifikovaný cyklus tvorby močoviny a recyklace dusíku do proteinu. Koncentrace kyseliny močové a fruktózy v séru byly zvýšené v létě a změny ve srovnání se zimním obdobím pozitivně korelovaly. Je tedy nepochybné, že metabolická odpověď hnědého medvěda se zásadně liší od nemocných s dlouhodobě sníženou renální funkcí (chronickým selháním ledvin – CKD).

Vyšetření hnědých medvědů se uskutečnilo na základě sdruženého grantového projektu včetně oficiálního schválení etické komise univerzity v Uppsale. Z 16 sledovaných ve volné přírodě žijících mladých hnědých medvědů (stáří dva až tři roky) bylo 11 samic a 5 samců s průměrnou hmotností 53 kg. Po zjištění místa zimoviště byla zvířata z helikoptéry nejprve anestezována (tiletamin-zolazepam, medetomidin a ketamin v zimním období, v létě byla použita směs bez ketaminu). Vzorky krve byly nabrány z jugulární žíly 20 minut po anestezii a následně do jedné hodiny zpracovány a zmrazeny na -70°C . Vedle zjištěného zvýšení kreatininu a snížení močoviny byl poměr urea/kreatinin významně zvýšen během aktivního období. Mechanismus zodpovědný za snížení koncentrace močoviny během hibernace pravděpodobně zahrnuje několik faktorů:

1. Celkové snížení metabolické aktivity vede k snížení syntézy močoviny v játrech. Během zimy hnědý medvěd získává většinu svojí energie metabolismem tukových zásob, vedoucí k produkci CO_2 a H_2O .
2. Malé množství již vytvořené urey je recyklováno zpět do kosterních svalů a ostatních tělesných bílkovin. Uvažuje se také o tom, zda podobně jako u přežvýkavců není urea hydrolyzována ureázou obsaženou ve střevních bakteriích na konečné produkty amoniak a CO_2 . Amoniak je pak dále využit enterocyty k syntéze glutaminu, který může být inkorporován do proteinů. Analogický ureový transportér byl také zjištěn v tlustém střevě některých savců včetně lidí, což je předpokládáno v intenzivnější formě u hnědých medvědů. Také glycerol vznikající metabolismem tuku může snižovat azotémii během zimního období. Dle studií Nelsona a spol. bylo zjištěno, že koncentrace močoviny klesá již na podzim, kdy je ještě dostatek potravy, což předpokládá přítomnost metabolických adaptačních změn již před samotnou hibernací. Velkou roli zřejmě hraje také zvýšený přívod ovoce a lesních plodů, jako jsou severské borůvky, které obsahují velké

množství sacharidů, minimálně proteinů, a redukuje tak tvorbu a vylučování močoviny. U přezimujících zvířat byl také potvrzen menší stupeň inzulinové rezistence, což bylo doloženo lehce zvýšenou glykemií. Mozek přezimujících zvířat může využívat také ketony ve formě kyseliny β -hydroxymáselné místo glukózy. Zvýšení koncentrace kyseliny močové v letním období souvisí zřejmě s velkým příjmem lesních plodů obsahujících fruktózu. Hnědý medvěd během letního období přijímá lesní plody, především borůvky, v množství až několik kilogramů denně, v nichž je vedle energie spojené s příjmem fruktózy obsažen též významný resveratrol, ovlivňující metabolismus tubulárních buněk ledviny.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Problematika tzv. biomimikry je opakovaně diskutována a publikována (naposledy přednesena prof. Stenvinkellem z Karolinska Institutet jako úvodní čestná přednáška na XVII. mezinárodním kongresu o metabolismu a výživě u chorob ledvin ve Würzburgu). První významné Nelsonovy studie u medvědů pocházejí již ze 70. let a předpokládá se účinek tzv. hibernačního hormonu, obsaženého v hnědém tuku divokých zvířat (u člověka v malém množství jako vývojový rudiment u novorozence), který však nebyl dosud identifikován a který by mohl řídit vedle procesu hibernace i metabolické adaptace související s hibernací. Vzhledem k výrazně snížené renální funkci – dle lidské terminologie KDIGO CKD 3–4 – bez větší metabolické odezvy i z hlediska katabolismu, úbytku svalové a kostní hmoty je tento zvířecí model velmi atraktivní při hledání nových postupů léčby chorob se sníženou renální funkcí.

Stadium CKD 4–5 je charakterizováno častým úbytkem svalové hmoty, rozvojem kardiovaskulárních onemocnění, osteoporózou, známkami chronického zánětu a oxidačního stresu. Je proto přínosné zjistit rozdíly v patofyziologii odpovědi na metabolický stres u přezimujících zvířat a pacientů s renálním onemocněním. Hnědý medvěd si během zimního spánku zachovává základní atributy buněčného metabolismu, udržuje tělesnou teplotu mezi 30 a 35°C , ale je anurický, neboť malé množství vytvořené moči je kompletně vstřebáno zpět z močového měchýře.

Studie potvrdila výjimečnou schopnost hnědého medvěda utlizovat dusík močoviny během hibernační periody. Savci obecně nemohou hydrolyzovat močovinu (nemají enzym ureázu, a proto urea musí být vylučována ledvinami do moči). Protože glomerulární filtrace (GF) během periody hibernace klesá na jednu čtvrtinu normálních hodnot (ze 122 na 37 ml/min) a hnědý medvěd je anurický, je nepochybné, že sliznice močového měchýře slouží jako transportní filtr pro reabsorpci vody elektrolytů a produktů dusíkatého metabolismu, které se následně vracejí do oběhu, aniž by docházelo k jejich laboratorně prokazatelné retenci. Na rozdíl od reutilizace dusíku močoviny, kreatinin jakožto metabolit kreatinu (konečný produkt dusíkatého metabolismu) stoupá, není přítomna jeho reutilizace, ale na druhé straně stupeň svalové devastace je minimální, spojený pouze s 2,5násobným zvýšením jeho sérové hodnoty.

Metabolismus aminokyselin je u hibernujících hnědých medvědů spojen s vyššími koncentracemi celkových aminokyselin, esenciálních i neesenciálních, v letním období (ve srovnání s normami v lidské populaci). Jsou však přítomny změny jednotlivých aminokyselin. Je zvýšena až trojnásobně koncentrace taurinu, což může být spojeno s jeho klíčovou rolí v konjugaci kyseliny ursodeoxycholové během letní periody. U medvědů chovaných

v zajetí bez zimního spánku může deficit taurinu vést k poruše resorpce vitamínu D, a tím k rozvoji metabolické renální osteopatie. Pokud se týká období hibernace, literární data týkající se koncentrací jednotlivých aminokyselin jsou různorodá (od zvýšených až k výrazně sníženým). V této švédské studii nebyly demonstrovány žádné signifikantní změny včetně aminogramu rozvětvených aminokyselin. Na rozdíl od lidské populace, kde déle trvající odnětí potravy je spojeno se zásadními změnami aminogramu, je u hnědého medvěda aminogram dlouhodobě stabilní přes měsíce trvající anorexii a hibernaci. Na tomto faktu se podílejí velmi nízké koncentrace zánětlivých parametrů a vysoké koncentrace prooxidačních činitelů. Protože ani u hnědého medvěda nemohou být esenciální aminokyseliny resyntetizovány z aminokyselin neesenciálních, je zřejmé, že stupeň degradace esenciálních aminokyselin, především rozvětvených (leucin, izoleucin a valin), je extrémně malý a k obnově je používán i metabolický zdroj ve svalu a v ledvině. Popsané snížení methioninu a aminokyselin obsahujících síru, stejně jako zvýšení lysinu a histidinu, mohou souviset se změnami v proteinovém metabolismu a pravděpodobně dochází i k syntéze aminokyselin ve střevní mikroflóře. Pokud se týká neesenciálních aminokyselin, zde byly zachyceny největší změny v aminokyselinách ureového

cyklu v období hibernace a současně až 50% zvýšení glutaminu v období letní aktivity. Glutamin je tvořen z glutamátu a amonného radikálu, na jehož tvorbě se významně účastní trávicí ústrojí a bakteriální mikroflóra.

Výhody a limity studie jsou spojeny s největším dosud publikovaným sledováním volně žijících hnědých medvědů, i když 16 jedinců představuje z hlediska metabolického relativně malý soubor. Protože nejsou známy biochemické normy řady hodnot v populaci medvědů, byly výsledky vztaženy k normám lidské populace. Dále, vzhledem k obtížnosti odběrů nebylo možno vždy bezprostředně provést u všech sledovaných zvířat všechna vyšetření a nebyly také provedeny přesné sběry moči (byla předpokládána anurie, což nemusí znamenat absolutní zástavu diurézy). Také strava jednotlivých medvědů se mohla lišit.

Literatura

- Fedorov VB, Goropashnaya AV, Toien O, et al. Preservation of bone mass and structure in hibernating black bears through elevated expression of anabolic genes. *Funct Integr Genomics* 2012;12:357–365.
- Nelson RA. Winter sleep in the black bear. A physiologic and metabolic marvel. *Mayo Clin Proc* 1973;48:733–737.
- Nelson RA, Beck TD, Steiger DL. Ratio of serum urea to serum kreatinine in wild black bears. *Science* 1984;226:841–842.
- Rimando AM, Kalt W, Magee JB, et al. Resveratrol, pterostilbene and piceatannol in vaccinium berries. *J Agric Food Chem* 2004;52:4713–4719.