

Je koncentrace uremických toxinů ovlivněna věkem, pokud bereme v úvahu funkci ledvin?

Rroji M, Eloit S, Dhondt A, et al.

Association of advanced age with concentrations of uraemic toxins in CKD. J Nephrol 2016;29:81–91.

Předložená studie řeší otázku vlivu věku na sérové koncentrace uremických toxinů při současném zohlednění funkce ledvin. Východiska studie jsou následující:

- ! Funkce ledvin se snižuje s věkem.
- ! Počet nemocných vyššího věku léčených náhradou funkce ledvin se zvyšuje.
- ! Funkce ledvin souvisí s kardiovaskulárním rizikem.
- ! Kardiovaskulární komplikace u chronického onemocnění ledvin (CKD) souvisejí s retencí uremických toxinů.
- ! Biologické účinky uremických toxinů závisí na jejich koncentraci.
- ! Metabolismus ve stáří má tendenci se zpomalovat a koncentrace uremických toxinů by tak mohla být nižší.

Autoři tuto problematiku považují za důležitou především z hlediska vyhodnocení strategie dialyzační léčby u křehké populace – jde o otázku načasování zahájení dialyzační léčby a její intenzity s ohledem na kvalitu života, pokud by hladiny uremických toxinů byly na základě výše uvedených kritérií u starších nemocných skutečně nižší. Studií zabývajících se srovnáním uremických toxinů u mladší a starší populace s CKD je minimum a jen výjimečně je zohledněna také funkce ledvin. Autoři se proto rozhodli provést studii u mladší a starší skupiny pacientů léčených nejen hemodialýzou (HD), ale též u nemocných s CKD dosud nedialyzovaných se srovnatelnou funkcí ledvin (eGFR).

Do studie bylo zahrnuto 126 nemocných léčených hemodialýzou nebo hemodiafiltrací na Univerzitní klinice v belgickém Gentu a 93 nemocných s CKD z Univerzitní kliniky ve francouzském Amiens. U nemocných léčených HD byly vzorky krve odebrány před dialýzou a po dialýze, u CKD nemocných při ranních odběrech. Urea a kreatinin byly měřeny standardními laboratorními metodami, ADMA, SDMA (asymetrický a symetrický dimetylarginin) a β_2 -mikroglobulin pomocí testu ELISA a cystatin C imunonefelometricky. Ostatní látky – kyselina močová, p-kresylglukuronid, kyselina hippurová, kyselina indolctová,

indoxylsulfát, p-kresylsulfát, 3-karboxy-4-metyl-5-propyl-2-furanopropionová kyselina (CMPF) – byly měřeny pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC). Byla změřena jejich celková koncentrace a volná frakce. U všech nemocných byly získány základní demografické a klinické údaje, u HD nemocných včetně dialyzační dávky, Kt/V pro ureu podle Daugirdase pro single pool (spKt/V), normalizovaný celkový proteinový katabolismus (protein catabolic rate, nPCR) podle Jindala, reziduální funkce ledvin (RRF) a u CKD nemocných eGFR podle vzorce CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) pro kreatinin a cystatin C. Obě populace byly rozděleny na dvě skupiny podle věku (medián jako cut off – 72 let pro HD a 70 let pro CKD) a bylo provedeno srovnání standardními statistickými metodami.

Ve skupině HD nemocných rozdělených podle věku na mladší nemocné (≤ 72 let) a starší nemocné (> 72 let) nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v běžných ukazatelích, jako je počet mužů a žen v jednotlivých skupinách, přítomnost diabetiků, dávka dialýzy, BMI (body mass index), nPCR, RRF a spKt/V, nicméně byla doložena tendence k nižšímu BMI u starších nemocných ($p = 0,095$) a k nižšímu nPCR ($p = 0,116$) a byla také nalezena negativní korelace nPCR s věkem. Z hlediska hodnot uremických toxinů byl značně patrný rozdíl v celkové koncentraci CMPF, která byla u starších HD nemocných téměř dvakrát vyšší ($p < 0,001$). Vzhledem ke 100% vazbě CMPF na proteiny není volná frakce zmíněna. Byly patrné také drobné rozdíly pro dusík urey ($p = 0,021$) a kyselinu močovou, u které se ovšem signifikance vytratila, ale zůstala hraniční po vyloučení nemocných užívajících allopurinol. Byl zde také pozorován trend k výskytu hraniční statistické významnosti v kritériu koncentrace kreatininu ($p = 0,054$) a SDMA ($p = 0,059$). Pro všechny tyto látky byly koncentrace na rozdíl od CMPF u starších nemocných nižší. U ostatních měřených uremických toxinů nebyly pozorovány žádné rozdíly. Koncentrace některých látek významně korelovaly s věkem – negativně urea, kreatinin,

kyselina močová (i po vyloučení nemocných užívajících allopurinol), SDMA a pozitivně CMPF. Některé uremické toxiny byly rovněž asociovány s RRF a PCR.

Ve skupině CKD nemocných rozdělených podle věku (hranice 70 let) se mladší a starší pacienti svými charakteristikami nelišili. Byl zde zjištěn pouze trend k nižšímu BMI u starších nemocných ($p = 0,087$). Mezi skupinami ovšem nebyl žádný rozdíl v koncentracích uremických toxinů.

Hlavním sdělením studie je tedy výrazné zvýšení hodnot uremického toxinu CMPF u starších HD nemocných a drobné rozdíly či tendence k rozdílným týkající se hodnot

dusíku urey, kyseliny močové, SDMA a kreatininu, které jsou u starších nemocných nižší. Tyto změny ani žádné jiné rozdíly v koncentracích uremických toxinů ovšem nebyly zjištěny u ještě nedialyzovaných CKD nemocných. Autoři zmiňují, že to neznamená, že koncentrace uremických toxinů není ovlivněna věkem, ale že není doložen vztah k věku ve studovaných populacích srovnaných podle funkce ledvin. Na základě výsledků studie autoři zdůrazňují, že jen podle koncentrací uremických toxinů není důvod uvažovat o odlišných terapeutických přístupech v závislosti na věku nemocných.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Autoři práce sledovali koncentrace uremických toxinů u mladší a starší populace hemodialyzovaných a ještě nedialyzovaných nemocných s chronickým onemocněním ledvin podle funkce ledvin. Zjistili významně vyšší koncentrace CMPF a drobné snížení koncentrací běžných dusíkatých látek, jako je urea, kreatinin a kyselina močová, a dále pak SDMA u starších HD nemocných, ale nebyly pozorovány žádné změny v kritériu mnoha dalších uremických toxinů ani v sérové koncentraci uremických toxinů u dosud nedialyzovaných CKD nemocných.

Uremický toxin je po chemické stránce definovaná látka, kterou je možné přesně změřit v tělních tekutinách. Její koncentrace je vyšší v plazmě u nemocných se selháním ledvin ve srovnání se zdravými jedinci a vysoká koncentrace je spojena s určitými konkrétními projevy – s uremickými symptomy. Tyto symptomy se zmírňují či vymizí po snížení koncentrace toxinu. Při studiu toxicity jednotlivých látek mají být používány koncentrace podobné koncentracím, které se běžně vyskytují u nemocných se selháním ledvin. Uremické toxiny tvoří heterogenní skupinu více než sta konkrétních látek, které se liší svou plazmatickou koncentrací u pacientů se selháním ledvin a toxickým působením jednotlivých látek. Kromě toho existuje celá řada kandidátních látek, jejichž koncentrace je zvýšena u nemocných se selháním ledvin a které jsou dále zkoumány; nicméně pokud nespĺňují kritéria daná pro uremické toxiny, to znamená, že není doposud znám jejich toxický efekt, jsou označovány jako retinované substance. Uremické toxiny mohou přispívat k progresi chronického onemocnění ledvin, mohou mít neurotoxické účinky, mohou zvyšovat kardiovaskulární riziko, mohou se podílet na patogenezi zánětu či indukovat imunitní dysfunkce, mohou zasahovat do koagulačních mechanismů, do glukózové tolerance či do kostního postižení a mohou mít mnoho dalších patologických účinků.

V souvislosti s předloženou studií se můžeme zamyslet nad následujícími fakty:

■ Nebyly zjištěny rozdíly u starších a mladších HD a CKD nemocných, např. v hodnotách asymetrického dimetylar-

gininu, který byl prokázán a je uznáván jako kardiovaskulární rizikový faktor. Rovněž nebyl zaznamenán rozdíl v koncentracích mnoha dalších významných látek, např. β_2 -mikroglobulinu, indoxylsulfátu či p-kresylsulfátu.

■ U starších a mladších HD nemocných byly zjištěny určité rozdíly týkající se běžných dusíkatých látek, to znamená, že je patrná určitá souvislost s intenzitou metabolismu, nicméně tyto rozdíly jsou poměrně malé a nejsou autoři považovány za takové, aby mohly mít pro nemocné význam.

■ Koncentrace CMPF je u starších HD nemocných 2× vyšší než u mladších HD nemocných. Celkově se koncentrace u HD nemocných udávají 10× vyšší ve srovnání se zdravými jedinci. Je otázkou, proč tomu tak je, ale studie se tomuto faktu věnuje překvapivě málo. CMPF je endogenním produktem metabolismu furanových mastných kyselin pocházejících z potravy, především z ryb. Bylo prokázáno, že CMPF je významným pro-oxidantem, může dát vzniknout CMPF radikálu a následně superoxidu a tak cestou oxidačního stresu poškozovat buňky proximálního tubulu.⁴ Koncentrace CMPF je zvýšena také u diabetiků – vyšší hodnoty byly pozorovány u diabetu 2. typu i u gestačního diabetu.⁵ Jiná studie ovšem nezjistila souvislost CMPF s porušením metabolismem glukózy, ale naopak mírné zvýšení po 12 týdnech stravy s vysokým podílem ryb.⁶

■ Jedná se o výběr uremických toxinů, některé do této studie vůbec nebyly zařazeny a nebyla sledována jejich přítomnost. Jde například o konečné produkty pokročilé glykace, polyaminy, dinukleosid polyfosfáty, interleukiny, faktor D komplementu a mnohé další.

V komentované studii nebyly zjištěny zásadní rozdíly v koncentracích vybraných uremických toxinů mezi mladšími a staršími nemocnými s onemocněním ledvin (HD a především ještě nedialyzovanými nemocnými s CKD). Při hodnocení stavu těchto nemocných je proto potřeba se zaměřit na jiné charakteristiky, než je kalendářní věk.

LITERATURA

1. Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs* 2001;24:695–725.
2. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N; European Uremic Toxin Work Group. New insights in uremic toxins. *Kidney Int Suppl* 2003;(84):S6–10.
3. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, et al; European Uremic Toxin Work Group. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:863–870.
4. Miyamoto Y, Iwao Y, Mera K, et al. A uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate induces cell damage to proximal tubular cells via the generation of a radical intermediate. *Biochem Pharmacol* 2012;84:1207–1214.
5. Prentice KJ, Luu L, Allister EM, et al. The furan fatty acid metabolite CMPF is elevated in diabetes and induces β cell dysfunction. *Cell Metab* 2014;19:653–666.
6. Lankinen MA, Hanhineva K, Kolehmainen M, et al. CMPF does not associate with impaired glucose metabolism in individuals with features of metabolic syndrome. *PLoS One* 2015;10(4):e0124379.