

Poškození vaskulárních funkcí u chronického renálního onemocnění přispívá k intoleranci fyzické zátěže

Craenenbroeck AHV, Craenenbroeck EMV, Ackeren KV, et al.

Impaired vascular function contributes to exercise intolerance in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2016;31:2064–2072.

Intolerance fyzické zátěže je důležitou charakteristikou nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD), která negativně predikuje zvýšenou morbiditu i mortalitu. Příčinné mechanismy nejsou dostatečně prozkoumány.¹ Snížená fyzická zdatnost vede k neschopnosti provádět běžné denní aktivity a splnit nároky, které vyžaduje zaměstnání nemocného, a to má značný negativní vliv na kvalitu života. Navíc fragilní pacienti s CKD inklinují k sedavému životnímu stylu a uvíznou v circulus vitiosus únavy a sníženého fyzického fungování.

Maximální spotřeba kyslíku ($VO_{2\max}$) je zlatým standardem pro hodnocení tolerance tělesné zátěže. Je to výborný indikátor kardiovaskulárního zdraví a silný prediktor kardiovaskulární mortality. Maximální spotřeba kyslíku je dána součinem srdečního výdeje a rozdílem mezi arteriální a venózní koncentrací kyslíku. Intolerance zátěže může být vysvětlena proměnnými, které ovlivňují tyto faktory. Tudíž jak mechanismy dodávky kyslíku (srdeční výdej, funkce periferních cév, počet erytrocytů), tak faktory ovlivňující utilizaci kyslíku (kosterní sval) mohou přispět ke snížení tolerance tělesné zátěže. U nemocných s CKD jsou známými determinantami intolerance zátěže anémie a uremická myopatie. Podíl cévní dysfunkce charakterizovaný dysfunkcí endotelu a tepennou tuhostí byl zatím přehlížen, přestože by bylo teoreticky možné jej terapeuticky ovlivnit. Navíc jak endoteliální dysfunkce, tak tepenná tuhost jsou v přímém vztahu ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě u nemocných s CKD.

MicroRNAs jsou endogenní nekódující jednovláknové RNA, které potlačují genovou expresi na posttranskripční úrovni.^{2,3} MicroRNAs detekované v cirkulaci jsou uvolňovány následkem buněčné smrti nebo poškození, ale jsou také aktivně secernovány a přenášejí genetickou informaci z jedné buňky do druhé, čímž fungují jako klíčové regulátory mezibuněčné komunikace. Jako takové jsou aktivní součástí mnoha kardiovaskulárních funkcí, ale je-

jich role v cévním onemocnění spojeném s CKD nebyla zatím detailněji studována. Bye s kolegy nedávno popsal, že některé microRNAs jsou v těsném vztahu k aerobní kapacitě zdravých osob.⁴

V předkládané studii se autoři snažili získat informaci o faktorech určujících intoleranci zátěže u nemocných s CKD se zaměřením na cévní funkci. Proto zkoumali endoteliální dysfunkci a tuhost cévní stěny. Následně byl objasňován vztah mezi těmito ukazateli a koncentrací microRNAs v cirkulaci.

Soubor nemocných a metodika

Diagnóza CKD byla stanovena podle kritérií Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), glomerulární filtrace byla odhadována podle vzorce CKD-EPI. Vylučovacím kritériem byla anamnéza zřejmého kardiovaskulárního onemocnění, závislost na náhradě funkce ledvin, gravidita, imunosupresivní nebo antikoagulační léčba a aktivní malignita. Mezi dubnem 2012 a červencem 2014 bylo vyšetřeno 966 pacientů, z nichž 63 splňovalo vstupní a vylučovací kritéria a mohlo být zařazeno do studie. Kontrolním souborem bylo 18 zdravých dobrovolníků. U nemocných byl vyšetřen kardiopulmonální zátěžový test, proveden rozbor krve a moče a u pacientů s CKD také echokardiografie. Dále byl prováděn test endoteliální dysfunkce – flow-mediated dilation brachiální tepny a vyšetření tepenné tuhosti.

Výsledky

Pacienti s CKD byli rozděleni do dvou podskupin podle glomerulární filtrace: nižší než 45 ml/min ($n = 31$) nebo vyšší než 45 ml/min ($n = 32$). Pacienti v první skupině měli nižší koncentraci hemoglobinu a rovněž nižší výskyt IgA nefropatie.

Exercise capacity – ve srovnání se zdravými jedinci měli všichni pacienti trpící CKD sníženou maximální spotřebu kyslíku už od počátečních stadií renální nedo-

statečnosti (CKD 1–3), která statisticky významně korelovala s odhadovanou glomerulární filtrací (GFR; $r = 0,525$, $p < 0,001$). Podobně flow-mediated dilation a tepenná tuhost významně korelovaly s odhadovanou glomerulární filtrací ($r = 0,319$, $p = 0,007$ a $r = -0,365$, $p = 0,001$). Při multivariační regresní analýze zůstala tepenná tuhost nejsilnějším nezávislým prediktorem maximální spotřeby kyslíku ($\beta = -0,301$, $p = 0,01$). Koncentrace cirkulujících microRNAs-164 a -150 byly vyšší než u zdravých jedinců a korelovaly s glomerulární filtrací, s tepennou tuhostí a také s $VO_{2\max}$ – tato poslední korelace však zmizela, pokud byla provedena adjustace na tepennou tuhost.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Nemocní s CKD mají menší fyzickou sílu a sníženou kapacitu pro tělesnou zátěž, což představuje časný a multifaktoriální znak této choroby. Za příčiny byly považovány původně komorbidity – systémová metabolická acidóza, zánětlivý stav, malnutrice a kachektizace, dříve často zvyrazněné nedostatečnou dialyzací při neadekvátní dávce dialýzy, které se jistě uplatňují, nevysvětlují však situaci kompletně. Dříve než byl k dispozici erythropoetin, byl stav potencionován renální anémií. Nicméně poté, co je erythropoetin univerzálně dostupný, se ukazuje, že ani korekce hemoglobinu k téměř normálním hodnotám, což bylo svého času považováno za správné, nevede k úplné korekci funkční kapacity pacientů s CKD.⁵ Zdá se, že kromě snížené dodávky kyslíku se uplatňuje nedostatečná svalová hmota a izometrická síla. Vlastně se ukázalo, že pro stupeň cvičení je dodávka kyslíku přiměřená a pravděpodobně dostatečná.⁶ Proximální myopatie dolních končetin je u dialyzovaných častou komplikací. Jako další faktory nedostatečné výkonnosti se ukazují abnormality myocytů a enzymatická dysfunkce (zejména Na^+/K^+ -ATPáza), subklinická systémová inflamace a mitochondriální dysfunkce.⁷

V předkládané studii autoři doložili, že při CKD je přítomna porucha jak endoteliální funkce, tak zvýšená tepenná tuhost, ale pouze tepenná tuhost přispívá jako nezávislý faktor ke snížení maximální aerobní kapacity.

Prioritním aspektem studie je studium microRNA v této souvislosti. MicroRNAs jsou RNAs o 18–25 nukleotidech, které se podílejí na regulaci posttranskripční genové exprese. Zdájí se být slibnými biomarkery nemocí, protože do cirkulace se mohou dostat velká kvanta stabilní microRNA. Je známo, že microRNAs jsou důležité pro erythropoézu. Mnohé microRNAs jsou přítomny ve vyvíjejících se erytroidních buňkách, koncentrace většiny z nich klesá s tím, jak prekursor dozrávají, což podporuje představu, že mohou regulovat načasování genů

Autoři uzavírají, že tepenná tuhost přispívá k celkovému snížení aerobní kapacity u nemocných s CKD v predialýze nezávisle na věku, na koncentraci hemoglobinu a na endoteliální funkci, a domnívají se, že představuje slibný terapeutický cíl pro zlepšení zátěžové kapacity v této populaci. Příčiny, proč koreluje cirkulující koncentrace microRNA-146 a microRNA-150 se sníženou funkcí ledvin a se zvýšenou tepennou tuhostí, navrhuje autoři objasnit v dalších studiích. Retenci microRNAs v organismu při snížené glomerulární filtraci jako možnou příčinu jejich zvýšených koncentrací v organismu v diskusi kupodivu nezvažují.

důležitých pro syntézu proteinů erytroidních buněk v pozdějších fázích. MicroRNAs jsou studovány v souvislosti s různými malignitami, jejich koncentrace se zvyšuje u infarktu myokardu, u srdečního selhání, ale i u zdravých jedinců, právě například v souvislosti s aerobní výkonností.⁴ MicroRNAs jsou uvolňovány do cirkulace z různých buněk za fyziologických podmínek nebo při poškození a v cirkulaci zůstávají v překvapivě stabilní formě. V předkládané studii autoři zjistili vztah studovaných microRNAs právě k $VO_{2\max}$ ale i ke glomerulární filtraci a k tuhosti tepen. Vztah ke glomerulární filtraci je pravděpodobně do značné míry výrazem jejich retence při snížené clearance. Je otázkou, zda budou moci být microRNAs využity jako spolehlivé biomarkery, či dokonce jako terapeutický cíl.

LITERATURA

1. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012;59:126–134.
2. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNA in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008;18:997–1006.
3. Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature* 2011;469:336–342.
4. Bye A, Røsjø H, Aspenes ST, et al. Circulating microRNAs and aerobic fitness—the HUNT-Study. *PLoS One* 2013;8(2):e57496.doi:10.1371/journal.pone.0057496. Epub 2013 Feb 28.
5. McMahon LP, McKenna MJ, Sangkabutra T, et al. Physical performance and associated electrolyte changes after haemoglobin normalization: a comparative study in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1182–1187.
6. Diesel W, Noakes TD, Swanepoel C, et al. Isokinetic muscle strength predicts maximum exercise tolerance in renal patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990;16:109–114.
7. Diesel W, Knight BK, Nades TE, et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993;22:677–684.