

Prognostický význam pentosidinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Machowska A, Sun J, Qureshi AR, et al.

Plasma Pentosidine and Its Association with Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. PLoS One 2016;11:e0163826.

Kardiovaskulární riziko u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) ve srovnání s běžnou populací významně roste, především při poklesu glomerulární filtrace pod 1 ml/s/1,73 m². Kromě tradičních rizikových faktorů, jako jsou vyšší věk, hypertenze či diabetes mellitus, nabývají u těchto nemocných na významu také nové faktory spojené s uremií, jako je oxidační stres, zánět, objemové přetížení či poruchy kalciofosfátového metabolismu. Konečné produkty pokročilé glykace (advanced glycation end-products, AGEs), mezi nimi např. pentosidin, karboxymetylylzin a další, jsou látkami, které se akumulují při CKD. Příčinou je nejen jejich zvýšená tvorba v souvislosti s hyperglykemií, oxidačním stresem a zánětem, ale též retence v důsledku snížené funkce ledvin. Uvažuje se, že mohou přispívat ke kardiovaskulárním komplikacím, nicméně jejich souvislost s kardiovaskulárním rizikem a mortalitou u nemocných s CKD je stále diskutována. Autoři práce se proto zaměřili na studium pentosidinu a jeho souvislosti s mortalitou u nemocných v různém stadiu CKD a léčených různými metodami náhrady funkce ledvin.

Do studie bylo zařazeno celkem 746 nemocných, z toho 37 nemocných s CKD 1–2, 54 nemocných s CKD 3–4, 386 nemocných s CKD 5 ještě nedialyzovaných, 74 nemocných léčených peritoneální dialýzou (PD) a 195 nemocných léčených hemodialýzou (HD). Studie byla standardně schválena etickou komisí instituce. Koncentrace pentosidinu v plazmě byla stanovena metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC). Další laboratorní parametry byly stanoveny standardními rutinními metodami či imunochemicky metodou ELISA. Pro zhodnocení proteino-energetické malnutrice (protein-energy wasting, PEW) bylo použito SGA (subjective global assessment), kdy SGA = 1 bylo považováno za normu a vše vyšší hod-

noceno jako PEW bez ohledu na její závažnost. Výsledky byly standardně statisticky zpracovány.

Koncentrace pentosidinu se zvyšovala s progresí CKD – byla významně vyšší u nemocných s CKD 5 (medián 994 nmol/l), u pacientů léčených PD (medián 673 nmol/l) a HD (medián 1 728 nmol/l) než u nemocných s CKD 1–2 (medián 243 nmol/l), přitom byla nižší u pacientů léčených PD než u nemocných léčených HD a nelišila se mezi PD a CKD 5. Koreloval negativně s glomerulární filtrací a pozitivně s biomarkery oxidačního stresu a zánětu 8-hydroxy-2'-deoxyguanosinem, interleukinem 6 (IL-6) a s vysoce senzitivním C-reaktivním proteinem (hsCRP). Nebyl zjištěn rozdíl mezi diabetiky a nediabetiky. Ve skupině s CKD 3–4, kde byli diabetici nejvíce zastoupeni, koreloval s HbA_{1c}, a to jak u diabetiků, tak u nediabetiků. Koncentrace pentosidinu souvisela také s etiologií CKD a byla nejvyšší u hypertenzní nefropatie. Nebyl zaznamenán vliv léčby statiny, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) či blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB) ani vliv podávání železa včetně jeho dávky. V mnohorozměrné analýze byla koncentrace pentosidinu o 1 SD (směrodatnou odchylku) vyšší asociována s malnutricí, oxidačním stresem a pokročilým CKD (CKD 5, HD, PD). Koncentrace pentosidinu vyšší o 1 SD také predikovala celkovou mortalitu (relativní riziko [RR] = 1,04 a 95% interval spolehlivosti [CI] 1,01–1,08, *p* = 0,01) a mortalitu z kardiovaskulárních příčin (RR = 1,03, 95% CI 1,01–1,06, *p* = 0,03) po korekci na potenciálně zkreslující faktory. Při samostatné analýze dialyzovaných a nedialyzovaných nemocných byl pentosidin nezávislým prediktorem mortality z kardiovaskulárních příčin, ale ne celkové mortality u nedialyzovaných nemocných, a naopak u dialyzovaných nemocných byl nezávislým prediktorem celkové mortality, ale ne mortality z kardiovaskulárních příčin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

V komentované studii autoři stanovovali koncentraci pentosidinu ve velké skupině nemocných s CKD a potvrdili souvislost koncentrace pentosidinu s funkcí ledvin a zjistili nejvyšší plazmatické koncentrace pentosidinu u nemocných léčených HD. Popsali také vztah pentosidinu k celkové mortalitě a k mortalitě z kardiovaskulárních příčin.

Konečné produkty pokročilé glykace se spolupodílejí na vzniku komplikací řady onemocnění, především komplikací diabetu, onemocnění ledvin, aterosklerózy nebo neurodegenerativních onemocnění, např. Alzheimerovy choroby. Vznikají neenzymatickou glykací, která probíhá ve zvýšené míře při hyperglykémii a zvýšené nabídce dalších cukrů, a též oxidací, která jejich vznik potencuje. V případě snížené funkce ledvin se na akumulaci AGEs podílí nejen jejich zvýšená tvorba především vlivem oxidačního stresu a zánětu, ale též jejich nedostatečné odstraňování. Konečné produkty pokročilé glykace se pak mohou ukládat v řadě orgánů včetně ledvin, působit jejich poškození a tak působit jejich další nárůst v organismu. Jak bylo popsáno i v předložené studii, příspěvek hyperglykemie a diabetu ke zvýšeným koncentracím AGEs zde již nemusí být tím hlavním, jako významnější se jeví snížená funkce ledvin. Dalším zdrojem AGEs je také potrava, což může nabývat na významu především při snížené funkci ledvin, kdy AGEs nejsou dostatečně vylučovány. Vztah mezi ledvinami a AGEs je tedy obousměrný, tzn. nedostatečně fungující ledviny přispívají ke zvyšování koncentrace AGEs v organismu a AGEs pak působí jejich další poškození.

Vznik a rozvoj komplikací onemocnění ledvin, včetně cévního poškození, je komplexní a podílí se na něm řada faktorů. Příspěvek některých jednotlivých faktorů může být samostatně relativně malý (pro koncentraci pentosidinu vyšší o 1 SD v celé sledované skupině RR = 1,04 pro celkovou mortalitu

a 1,03 pro mortalitu z kardiovaskulárních příčin), nicméně je třeba brát v úvahu, že provázanost jednotlivých mechanismů od glykace přes oxidační stres a zánět vede k následnému poškození tkání, které bylo dokumentováno v řadě studií. Koncentrace pentosidinu není běžně stanovovaným parametrem v klinických laboratořích, nicméně vzhledem k jeho vztahu k funkci ledvin můžeme podobně jako u jiných uremických toxinů jeho zvýšené koncentrace předpokládat, i když nejsou rutinně měřeny.

V souvislosti s možným ovlivněním hodnoty AGEs je testována řada látek včetně léčiv běžně používaných v jiné indikaci. Souvislost mezi léčbou a koncentrací pentosidinu byla studována i v této práci, nicméně ve skupinách léčených potenciálně protektivními léčivy – statiny či ACEI nebo ARB – nebyly zjištěny nižší koncentrace pentosidinu. Podobně nebyly prokázány ani vyšší koncentrace pentosidinu v souvislosti s léčbou železem, které může mít prooxidační účinky. Vliv inhibitorů absorpce AGEs (a též dalších uremických toxinů) v zažívacím traktu sevelameru zde blíže studován nebyl a AST-120 nebylo podáváno. Další látky, které by mohly ovlivňovat koncentrace AGEs – amoniguanidin a bardoxolon – mají bohužel nežádoucí účinky, které jejich využití limitují. Zkoumány jsou také extrakty z různých rostlin, jež by mohly snižovat jejich tvorbu či redukovat jejich patologické účinky přes receptor RAGE (receptor for advanced glycation end-products, receptor pro konečné produkty pokročilé glykace), např. Moutan cortex (kůra kořenů pivoňky), Azadirachta indica (nimba, zederah indický), Scutellaria alpina (šíšák alpský) a mnohé další. Koncentrace AGEs mohou být významněji ovlivněny dialýzou s vysokopropustnými membránami v případě HD a bezglukózovými roztoky v případě PD, anebo nejlépe úspěšnou transplantací ledviny.

LITERATURA

1. Hirakawa Y, Inagi R. Glycative Stress and Its Defense Machinery Glyoxalase 1 in Renal Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2017;18(1). pii: E174.
2. Kalousová M, Zima T. AGEs a RAGE – konečné produkty pokročilé glykace a jejich receptor v otázkách a odpovědích. *Vnitř Lek* 2014;60:720–724.
3. Stinghen AE, Massy ZA, Vlassara H, et al. Uremic Toxicity of Advanced Glycation End Products in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:354–370.