

## Asymetrický dimethylarginin může ovlivnit zvýšený práh bolesti pro tepelné podněty u experimentální chronické renální insuficience

Kielstein JT, Suntharalingam M, Perthel R et al. *Asymmetric dimethylarginine may mediate increased heat pain threshold in experimental chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant* 2012;27:899–902.

**V** populaci existuje značná variabilita citlivosti na bolestivé podněty včetně různé odpovědi na stejně intenzivní algické podněty. Práh bolesti se může měnit v důsledku chronického onemocnění. Tato situace se známa u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD), kteří často trpí různými algickými syndromy. Přesto je však o etiologii a vnímání bolestivých podnětů

u těchto nemocných známo poměrně málo. Chronické bolesti obtěžují až dvě třetiny pacientů s CKD. Proto je zajímavé zjištění, že práh vnímání bolesti na termální podněty je při chronickém selhání ledvin snížen. K příčinám tohoto nálezu patří afekce nervových bezmyelinových C vláken. I když o přesné příčině této poruchy nejsou dosud podrobnější poznatky, je známo, že při CKD se účinkem některých aminokyselin aktivuje na glutamátu dependentní N-methyl-D-aspartátový receptor. Jedním z výsledků této aktivity je též zvýšení neuronální NO syntázy (NOS). Následná zvýšená produkce NO pak může mít analgetické účinky. Současně L-NG-nitroarginin methylester (L-NAME) – neselektivní NOS inhibitor – významně oslabuje termální hyperalgezií v myším modelu. V jiném preklinickém modelu bylo prokázáno, že syntetický L-NAME signifikantně zvyšuje práh bolesti a potencuje morfinem indukovanou analgezií.

Role endogenního inhibitoru NOS, asymetrického dimethylargininu (ADMA), je v tomto procesu dosud neobjasněna, ačkoli se předpokládá, že ADMA může být zahrnut v procesu modulace percepční bolesti. Cardounnel a Zweier ve své studii ukázali, že koncentrace neuronální ADMA je dostačující k výrazné inhibici neuronální funkce NOS. A protože koncentrace ADMA jsou výrazně zvýšeny u nemocných s CKD, bylo cílem komentované experimentální studie přispět k objasnění modulace termální bolesti u těchto nemocných srovnáním čtyřtýdenního podávání infuze s ADMA potkanům zdravým a potkanům po 5/6 nefrektomii. Percepce bolesti (bolest na thalamické úrovni) byla sledována reakcí při dotyku s horkou deskou (hot-plane test).

K experimentu bylo použito 54 potkanů kmene Sprague-Dawley starých 10 týdnů s váhou 370–430 g, kteří byli randomizovaně rozděleni do šesti skupin: skupiny 1 a 2 dostávaly pumpou fyziologický roztok, skupiny 3 a 4 pak 250  $\mu\text{mol/kg/den}$  ADMA rozpuštěného ve fyziologickém roztoku. Hot-plate test byl uskutečněn ve skupinách 1 a 3 následně 14. den, ve skupinách 2 a 4 pak 28. den. Potkani ve skupině 5 a 6 měli provedenu 5/6 nefrektomii a hot-plane test se u nich uskutečnil 14. a 28. den.

Z výsledků studie bylo zřejmé, že jak infuze ADMA, tak 5/6 nefrektomie vedly k signifikantnímu zvýšení ADMA ve srovnání s podáváním fyziologického roztoku. Rovněž jak infuze ADMA, tak 5/6 nefrektomie vedly ke srovnatelnému zvýšení prahu bolesti na termální podněty, které bylo signifikantní v rámci skupinového hodnocení 28. den se srovnání se dnem 14, zatímco při srovnání se skupinou s infuzí fyziologického roztoku byly rozdíly patrné v oba měřené termíny (14. i 28. den). Samotná infuze fyziologického roztoku neměla na práh bolesti žádný vliv. Ve skupinách potkanů s 5/6 nefrektomií byly zjištěny známky laboratorního rozvoje chronického selhání ledvin s vysokými hodnotami kreatininu, urey i symetrického dimethylargininu (SDMA) a v těchto skupinách se rozvinul i váhový úbytek se srovnání se všemi ostatními skupinami.

Výsledky studie dokumentují, že chronické selhání ledvin při 5/6 nefrektomii i zvýšení ADMA při jeho podávání indukují zvýšení prahu tepelné percepce u sledovaných potkanů. Zvýšená koncentrace ADMA u nemocných s renálním selháním, ale i po transplantaci ledviny (i při velmi dobré úrovni renální funkce je hodnota ADMA 2–3krát vyšší) tak představuje významný marker spojený s chronickým onemocněním ledvin.

### ■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

*Asymetrický dimethylarginin byl dosud spojován především s rozvojem endoteliální dysfunkce a zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění.*

Jak známo, pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí. Cévní změny mohou být spojeny s omezenou biologickou aktivitou oxidu dusnatého (NO) a zvýšením koncentrace cirkulujícího endogenního inhibitoru NO syntázy, asymetrického dimethylargininu (ADMA), markeru endoteliální dysfunkce i u onemocnění ledvin.

Zvýšení koncentrace ADMA souvisí se sníženou funkcí ledvin. Z přibližně 300 mmol (60 mg) ADMA za den je kolem 50 mmol vylučováno močí, a proto se hodnota ADMA u pacientů se selháním ledvin zvyšuje. Transplantace ledviny normalizuje koncentraci symetrického dimethylargininu (SDMA), zatímco hodnota ADMA zůstává zvýšená. Důvodem může být snížené odbourávání ADMA v ledvinách (alterovaná činnost enzymu dimethylarginin dimethylaminohydrolázy [DDAH]) a/nebo jeho zvýšená tvorba. Zatím je málo důkazů o dalším ovlivnění ADMA farmakoterapií. Údaje o účinku inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II jsou protichůdné, nicméně o perorálních antidiabetikách (např. metforminu či glitazonu) se předpokládá, že by prostřednictvím zlepšení inzulinové rezistence mohly snížit hodnoty ADMA. Tento účinek pravděpodobně vyplývá z up-regulace DDAH.

U netransplantovaných pacientů jsou plazmatické koncentrace ADMA vyšší u obézních inzulin-rezistentních jedinců a hubnutí bylo spojeno se snížením plazmatických koncentrací ADMA. Vysoce zvýšené koncentrace ADMA u morbidně obézních pacientů (body mass index [BMI] > 35 kg/m<sup>2</sup>) se významně snížily po bariatrické gastroplastice se snížením tělesné hmotnosti.

Zvýšené koncentrace ADMA byly opakovaně popsány v situacích zvýšeného kardiovaskulárního rizika. Dle zvýšení hodnoty ADMA lze předpovědět riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů se selháním ledvin, především u mužů s již přítomnou ischemickou chorobou srdeční. Pacienti po transplantaci ledviny mají známky endoteliální dysfunkce a také významně vyšší hodnoty ADMA, než je tomu u zdravých osob se srovnatelnou renální funkcí. Tento nálezy by mohl přispět k vysoké kardiovaskulární morbiditě a mortalitě. Po úspěšné transplantaci ledviny s rozvojem renální funkce sice ADMA klesá ve srovnání s hodnotami u dialyzovaných nemocných, ale zůstává trvale významně vyšší. Na tom se mohou podílet i další faktory, z nichž velmi významnou roli hraje přírůstek tukové tkáně – především viscerálního tuku – po transplantaci. Tuková tkáň vylučuje řadu hormonů a cytokinů, které jsou považovány za klíčové při vzniku inzulinové rezistence a endoteliální dysfunkce.

Nálezy zjištěné autory komentované studie jsou v souladu s hypotézou o širším a pleiotropním účinku ADMA u nemocných s CKD. Lze jej považovat i za jeden z tzv. uremických toxinů retenčního typu, jejichž koncentrace se zvyšuje úměrně snížení renální funkce. Současně však je nepochybné, a dosvědčují to nálezy u transplantovaných nemocných, že na zvýšení ADMA se podílí více mechanismů souvisejících se širšími metabolickými poruchami při selhání ledvin.

Popsaný účinek ADMA snižující práh vnímání bolestivých tepelných podnětů souvisí s poškozením bezmyelinových nervových C vláken a jeho přesnou příčinu dosud neznáme. Je možný přímý účinek zvýšené neuronální NO syntázy se zvýšenou produkcí NO, který má proanalgetické účinky. Také syntetický NOS inhibitor L-NAME zvyšuje práh bolesti a potencuje morfinem indukovanou analgezií. Předpokládá se proto, že ADMA může být přímo či nepřímo metabolicky zapojena do těchto procesů. Jiný vysvětlení, v uvedené studii nediskutovaným, je však také rozvoj tzv. uremické neuropatie spojené s poruchou

nervových vláken eferentního typu, kdy by koncentrace ADMA pak byla pouze markerem uremického stavu. Tato možnost je však méně pravděpodobná, protože účinek podávání ADMA na percepční poruchu se v experimentální studii objevil již za 14 dní a po 28 dnech byl dále zvýrazněn. Změny však byly souměřitelné i u experimentální urémie. Je proto třeba dalších studií, které by např. srovnávaly mikroneuropatii u diabetiků s ICHS, ale s normální renální funkcí, kteří mají také zvýšenou hodnotu ADMA.

Je zřejmé, že sledování koncentrací ADMA u nefrologických nemocných představuje významný marker z hlediska endoteliální dysfunkce i potenciální neuropatie.

#### Literatura

- Cardounel AJ, Zweier JL. Endogenous methylarginines regulate neuronal nitric-oxid synthase and prevent excitotoxic injury. *J Biol Chem* 2002;277:33995–34002
- Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the uber marker? *Circulation* 2004;109:1813–1818
- Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:170–176.
- Zoccali C, Kielstein J. Asymmetric dimethylarginine: a new player in the pathogenesis of renal disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:314–320.