

Uromodulin ovlivňuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin mortalitu, kardiovaskulární morbiditu i riziko vývoje selhání ledvin

Steubl D, Schneider MP, Meiselbach H, et al. Association of serum uromodulin with death, cardiovascular events, and kidney failure in CKD.

Clin J Am Soc Nephrol 2020;15:616–624.

Sérové koncentrace uromodulinu byly měřeny metodou ELISA u 5 143 pacientů z kohorty German CKD, která prospektivně zahrnuje pacienty s odhadovanou glomerulární filtrací 30–60 ml/min/1,73 m² a pacienty s odhadovanou glomerulární filtrací vyšší než 60 ml/min/1,73 m² a poměrem protein/kreatinin v moči vyšším než 500 mg/g kreatininu.¹ Byl sledován vztah sérové koncentrace uromodulinu k celkové mortalitě, výskytu závažných kardiovaskulárních příhod (kombinace fatální kardiovaskulární příhody, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a nové manifestace ischemické choroby dolních končetin) a k novému výskytu selhání ledvin definovanému jako nutnost zahájení náhrady funkce ledvin dialýzou nebo transplantací.

Průměrný věk pacientů v kohortě byl 60 ± 12 let, 60 % pacientů byli muži, průměrná koncentrace uromodulinu byla 98 ± 60 ng/ml, průměrná odhadovaná glomerulární filtrace 49 ± 18 ml/min/1,73 m² a 78 % pacientů mělo odhadovanou glomerulární filtraci nižší než 60 ml/min/1,73 m². Pacienti s vyšší hodnotou uromodulinu byli častěji ženy, měli méně často diabetes a diabetickou nefropatii, hypertenzi a anamnézu ischemické choroby srdeční a cévní mozkové příhody.

Během čtyř let sledování 335 pacientů zemřelo, mortalita byla nejvyšší u pacientů v nejnižším kvartilu sérových koncentrací uromodulinu. Každý vzestup koncentrace uromodulinu v séru o hodnotu standardní odchylky (tedy o 60 ng/ml) byl spojen s poklesem celkové mortality o 39 %. V multivariační analýze (i po adjustaci na řadu dalších faktorů) byl stále vzestup koncentrace uromodu-

linu v séru o hodnotu standardní odchylky spojen s 20% poklesem celkové mortality.

U celkem 229 pacientů se vyvinulo během čtyřletého sledování selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin, riziko bylo nejnižší u pacientů nacházejících se v nejvyšším kvartilu sérových koncentrací uromodulinu. Každý vzestup koncentrace uromodulinu v séru o hodnotu standardní odchylky (tedy o 60 ng/ml) byl spojen se snížením rizika vývoje terminálního selhání ledvin o 70 %. V multivariační analýze (i po adjustaci na řadu dalších faktorů) byl stále vzestup koncentrace uromodulinu v séru o hodnotu standardní odchylky spojen s 39% poklesem rizika vývoje terminálního selhání ledvin.

U 417 pacientů se během sledování vyskytla některá ze závažných kardiovaskulárních příhod, riziko bylo opět nejnižší u pacientů nacházejících se v nejvyšším kvartilu sérových koncentrací uromodulinu. Každý vzestup koncentrace uromodulinu v séru o hodnotu standardní odchylky byl spojen se snížením rizika vývoje terminálního selhání ledvin o 32 %. V multivariační analýze (i po adjustaci na řadu dalších faktorů) nebylo ale již snížení rizika vývoje závažných kardiovaskulárních příhod při vzestupu koncentrace uromodulinu v séru o hodnotu standardní odchylky o 13 % statisticky významné.

Nebyla zjištěna významná interakce mezi sérovou koncentrací uromodulinu, odhadovanou glomerulární filtrací, poměrem albumin/kreatinin v moči a přítomností diabetu, která by ovlivnila vztah mezi sérovou koncentrací uromodulinu a mortalitou, rizikem závažných kardiovaskulárních příhod a terminálního selhání ledvin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD) mají vyšší mortalitu a kardiovaskulární morbiditu a různě vysoké riziko progresu do terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin. Hlavními prediktory mortality i kardiovaskulárního a renálního rizika jsou odhadovaná glomerulární filtrace a albuminurie. Tyto parametry jsou ale ovlivněny nutričním stavem, svalovou hmotou nebo jaterní funkcí a odrážejí jen velmi nepřesně stupeň tubulární atrofie a intersticiální fibrózy, které těsně korelují s rizikem progresu CKD.

Uromodulin (Tammův–Horsfallův protein) je produkován tubulárními buňkami ve vzestupné části Henleovy kličky a secernován do moči,² exkrece uromodulinu močí koreluje s počtem zachovaných nefronů,³ sérová koncentrace uromodulinu negativně koreluje s odhadovanou glomerulární filtrací.

Uromodulin moduluje aktivitu sodíko–draslíko–chloridového kotransportéru ve vzestupném raménku Henleovy kličky a sodíko–chloridového kotransportéru v distálním tubulu. Stimulace zpětné resorpce sodíku může mít za následek vzestup krevního tlaku a sníženou odpověď na furosemid. Polymery uromodulinu v moči váží prostřednictvím interakce mezi bakteriálními lektiny a manózoovými zbytky v molekule uromodulinu močové patogeny a snižují riziko infekce močových cest.⁴

Malé množství uromodulinu je také secernováno tubulárními buňkami do krve, kde snižuje oxidační stres inhibicí kanálů TRPM2.⁴ Cirkulující uromodulin má tedy antioxidantní účinky.⁵ Uromodulin pravděpodobně také ovlivňuje granulopoezu a nízká sérová koncentrace uromodulinu může být spojena s neutrofilii.⁶ Uromodulin v séru zřejmě může snižovat riziko arteriálních kalcifikací.⁷ Uromodulin v séru je také asociován s markery systémového zánětu, jako je C–reaktivní protein, fibrinogen nebo galektin-3.⁸

Existuje tedy několik možných mechanismů, které vysvětlují vztah mezi sérovou koncentrací uromodulinu a celkovou mortalitou a kardiovaskulární morbiditou.

V komentované studii byla vysoká sérová koncentrace uromodulinu spojena s nižší celkovou mortalitou a rizikem závažných kardiovaskulárních příhod a selhání ledvin nezávisle na odhadované glomerulární filtraci, poměru albumin/kreatinin v moči a tradičních kardiovaskulárních a renálních rizikových faktorech.

Předchozí studie ukázaly vztah mezi sérovou koncentrací uromodulinu a celkovou mortalitou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin a výskytem závažných kardiovaskulárních příhod u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem.^{8,9} V těchto studiích ale nebyla sledována albuminurie. Vztah mezi sérovou koncentrací uromodulinu a mortalitou nezávislý na odhadované glomerulární filtraci, poměru albumin/kreatinin, demografických a tradičních kardiovaskulárních faktorech byl také nedávno potvrzen v rozsáhlé komunitní kohortě (Cardiovascular Health Study).¹⁰

Hlavním přínosem komentované studie je průkaz vztahu mezi sérovou koncentrací uromodulinu a kardiovaskulárním a renálním rizikem v celém spektru sérových koncentrací uromodulinu a také průkaz, že tento vztah existuje i u pacientů s CKD 1–2.

Výše zmíněné faktory (mikrozáněť, oxidační stres, vaskulární kalcifikace) ovlivňované cirkulujícím uromodulinem mohou také přispívat u pacientů s nízkou koncentrací uromodulinu v séru k riziku progresu CKD. Exkrece uromodulinu močí také koreluje (jak již bylo zmíněno) s tubulární masou.³ Nízké močové i sérové koncentrace uromodulinu tak mohou odrážet vyšší stupeň tubulární atrofie a s ní spojené intersticiální fibrózy. Uromodulin může mít přímo v ledvinách protizánětlivé účinky, zřejmě v závislosti na expresi TLR4, jehož aktivace stojí na začátku imunitní (a zánětlivé) odpovědi.¹¹

Komentovaná studie je první velkou studií sledující prognostický význam sérových koncentrací uromodulinu v homogenní populaci pacientů s CKD 1–2. Hlavní nevýhodou studie je, že sérová koncentrace uromodulinu byla měřena u všech pacientů jen jednou (na začátku sledování), nevíme tedy nic o dynamice uromodulinu, např. v souvislosti s progresí CKD. Ve studii nebyly sledovány ani žádné markery tubulárního poškození, jako je NGAL (lipokalin asociovaný s želatinázou neutrofilů) nebo KIM-1 (molekula poškození ledvin 1).¹²

Měření sérových koncentrací uromodulinu by mohlo pomoci lépe odhadnout u pacientů s CKD reziduální masu nefronů a také identifikovat populaci s vysokým kardiovaskulárním a renálním rizikem, která byla měla být intenzivněji sledována a léčena.

LITERATURA

- Eckardt KU, Barthlein B, Baid-Agrawal S, et al. The German Chronic Kidney Disease (GCKD) study: design and methods. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1454–1460.
- Devuyt O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:525–544.
- Pivin E, Ponte B, de Signeux S, et al. Uromodulin and nephron mass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1556–1557.
- Kipp A, Olinger E. What does uromodulin do? [published online ahead of print, 2020 Aug 24]. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;CJN.06390420. doi:10.2215/CJN.06390420
- LaFavers KA, Macedo E, Garimella PS, et al. Circulating uromodulin inhibits systemic oxidative stress by inactivating the TRPM2 channel. *Sci Transl Med* 2019;11:eaaw3639.
- Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC, et al. Tamm-Horsfall protein regulates granulopoiesis and systemic neutrophil homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2172–2182.
- Bjornstad P, Wiromrat P, Johnson RJ, et al. Serum uromodulin predicts less coronary artery calcification and diabetic kidney disease over 12 years in adults with type 1 diabetes. The CACTI study. *Diabetes Care* 2019;42:297–302.
- Delgado GE, Kleber ME, Scharnagl H, et al. Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2201–2210.
- Leisher A, Muendlein A, Saelly CH, et al. Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients. *Int J Cardiol* 2017;231:6–12.

10. Steubl D, Buzkova P, Garimella PS, et al. Association of serum uromodulin with mortality and cardiovascular disease in the elderly – the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1399–1405.
11. El-Achkar TM, Wu XR, Rauchman M, et al. Tamm-Horsfall protein protects the kidney from ischemic injury by decreasing inflammation and altering TLR4 expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F534–F544.
12. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative metaanalysis. *Lancet* 2012;380:1662–1673.