

Význam TMAO a CMPF u pokročilého chronického onemocnění ledvin – je to jen červené maso a ryby?

Dai L, Massy ZA, Stenvinkel P, et al.; EQUAL study investigators. The association between TMAO, CMPF and clinical outcomes in advanced chronic kidney disease; results from the European QUALity (EQUAL) Study.

Am J Clin Nutr 2022 Sep 27:nqac278. doi: 10.1093/ajcn/nqac278. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: CKD – CMPF – hemodialýza – kardiovaskulární – TMAO – uremický toxin

Je velmi dobře známo, že kardiovaskulární riziko je u nemocných s chronickým onemocněním ledvin vysoké a není vysvětlitelné jen klasickými rizikovými faktory. Pozornost se proto zaměřuje na uremické toxiny. TMAO – trimethylamin N-oxid – má zřejmě vztah ke kardiovaskulárnímu riziku. Zdrojem jeho prekursorů je především červené maso a ryby. CMPF – 3-karboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanopropionát – souvisí s příjmem ryb. Autoři testovali hypotézu, že „TMAO pocházející z ryb působí méně škody ve srovnání s TMAO pocházejícím z červeného masa“. Současně posuzovali CMPF jako marker konzumace ryb.

Do studie byli zapojeni pacienti ze studie EQUAL (European QUALity) týkající se léčby pokročilého onemocnění ledvin. Jednalo se o prospektivní kohortovou studii probíhající v Německu, Itálii, Polsku, Švédsku, Nizozemsku a Spojeném království v letech 2012–2019. Zahrnuto bylo 737 nemocných ve věku 65 a více let, jejichž odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) poprvé poklesla na 20 a méně ml/min na 1,73 m² během posledních šesti měsíců. Sledování byli po dobu 48 měsíců (medián 39 měsíců); 232 ne-

mocných v průběhu sledování zemřelo a 258 nemocných zahájilo léčbu zajišťující náhradu funkce ledvin. Obě látky byly stanoveny ultravýkonnou kapalinovou chromatografií spojenou s tandemovou hmotnostní spektrometrií (UPLC-MS/MS). Vyšší hodnoty TMAO (hodnoty nad mediánem hodnot v daném souboru) byly spojeny se zvýšeným rizikem celkové mortality. Naopak vyšší hodnoty CMPF (hodnoty nad mediánem hodnot v daném souboru) souvisely s nižším rizikem celkové mortality i s rizikem zahájení léčby zajišťující náhradu funkce ledvin. Nemocní s nízkými hodnotami TMAO a vysokými hodnotami CMPF měli ve srovnání s nemocnými s nízkými hodnotami TMAO i CMPF snížené riziko celkové mortality, ale u nemocných s vysokými hodnotami TMAO i CMPF nebyl po přihlédnutí k dalším faktorům (adjustované modely) prokázán žádný vztah ke sledovaným rizikům. Autoři shrnují, že vysoké hodnoty CMPF jsou ze zdravotního hlediska výhodné, a dokonce mohou převážet negativní prognostický význam TMAO. Zvýšení hodnot CMPF autoři přičítají zvýšené konzumaci ryb, i když složení stravy nebylo ve studii blíže posuzováno.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

CMPF byl původně uváděn jako uremický toxin, jehož hodnota je u nemocných léčených hemodialýzou (HD) proti zdravým jedincům významně zvýšena a který je prakticky ve 100 % vázán na bílkoviny.¹ Jeho koncentrace u starších HD nemocných (> 72 let) jsou ve srovnání s mladšími nemocnými dvojnásobné.^{2,3} Dřívější studie popisují především jeho negativní vliv

na buňky proximálního tubulu vlivem oxidačního stresu⁴ či zvýšení u diabetiků působící dysfunkci beta buněk,⁵ nicméně pozdější studie ukazují souvislost s konzumací ryb⁶ a jeho pozitivní účinky, např. v prevenci jaterní steatózy⁷ či inzulinové rezistence.⁸ Pohled na CMPF byl postupně přehodnocen s výsledkem, že jeho zařazení mezi uremické toxiny je zavádějící,

a naopak je považován za marker zdravé stravy a konzumace omega 3-mastných kyselin.⁹

Hodnota TMAO se zvyšuje při onemocnění ledvin¹⁰, a naopak je významným biomarkerem kardiovaskulárního rizika.¹¹ Kromě aterosklerózy, hypertenze a srdečního selhání souvisí TMAO také s inzulinovou rezistencí, diabetem, nádory či s neurodegenerativními onemocněními, především s Alzheimerovou chorobou.¹² TMAO vzniká ve dvou krocích: z cholinu, karnitinu a betainu z potravy vlivem působení střevní mikroflóry je tvořen TMA (trimethylamin) a ten je pak přeměňován flavinovými monooxygenázami v játrech na TMAO (trimethylamin N-oxid). Většina TMAO (> 95 %) je za fyziologických okolností vyloučena ledvinami do moči. Celkové množství TMAO v organismu tedy souvisí s nabídkou jeho prekursorů ve stravě, se složením střevního mikrobiomu, s aktivitou enzymů v játrech a s funkcí ledvin. Zdrojem prekursorů TMAO je jednak červené maso, ale také vejce či ryby. Co se týče mikrobiomu, hlavními bakteriemi produkujícími TMA jsou Firmicutes a Proteobacteria. Pro CKD je typická střevní dysbióza se zvýšením přítomnosti Proteobacteria. Navíc složení stravy kromě přítomnosti prekursorů TMAO ovlivňuje také složení střevního mikrobiomu – západní strava založená na živočišných produktech zvyšuje množství bakterií Firmicutes. Kromě toho je třeba vzít v úvahu možné genetické

změny enzymů, jejich ovlivnění vlivem stravy (fenolové látky) a také sníženou funkci ledvin a tím snížené vylučování TMAO u CKD. Řada prací se zabývala možností ovlivnění hodnoty TMAO a v experimentech byly studovány různé látky, ovšem s různými výsledky. Jako prospěšná se ukázala např. prebiotika (vláknina), probiotika (zde je třeba podotknout, že i různé druhy bakterií *Lactobacillus* mohou mít různý vliv na tvorbu TMAO), resveratrol přítomný v hroznech, červeném víně či ostružinách, allicin z česneku nebo vitamin D v kombinaci s vitaminem B. Naopak paleolitická dieta či dieta s vysokým obsahem tuku a bílkovin vedla ke zvýšení hodnoty TMAO. Dále např. zelený čaj či kakao neměly na TMAO vliv, na rozdíl od čaje oolong, který hodnotu TMAO snižoval.^{10,12} Na červené maso, které je zdůrazňováno jako zdroj prekursorů TMAO, je ovšem potřeba pohlížet také jako na významný zdroj bílkovin, vitaminů a stopových prvků (železo, zinek). Jeho konzumace je ale také bohužel spojena s příjmem nasycených tuků, cholesterolu a soli.¹³

V souvislosti s předloženou studií je vhodné zamyslet se nad tím, jak se vývoj názorů v čase mění, i nad tím, jak se objevují nové poznatky. Původně „špatná“ molekula CMPF se stala „dobrou“. Stran TMAO a možností jeho ovlivnění je třeba vyčkat na další studie a na problematiku se dívat v širším kontextu.

LITERATURA

1. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al.; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63:1934–1943.
2. Rroji M, Elloot S, Dhondt A, et al. Association of advanced age with concentrations of uremic toxins in CKD. *J Nephrol* 2016;29:81–91.
3. Kalousová M. Je koncentrace uremických toxinů ovlivněna věkem, pokud bereme v úvahu funkci ledvin? *Postgraduální nefrologie* 2016;14:9–11. (Komentář k článku Rroji M, Elloot S, Dhondt A, et al. Association of advanced age with concentrations of uremic toxins in CKD. *J Nephrol* 2016;29:81–91.)
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:e0124379. doi: 10.1371/journal.pone.0124379. eCollection 2015.
7. Prentice KJ, Wendell SG, Liu Y, et al. CMPF, a Metabolite Formed Upon Prescription Omega-3-Acid Ethyl Ester Supplementation, Prevents and Reverses Steatosis. *EBioMedicine* 2018;27:200–213.
8. Mohan H, Brandt SL, Kim JH, et al. 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) prevents high fat diet-induced insulin resistance via maintenance of hepatic lipid homeostasis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:61–72.
9. Luce M, Bouchara A, Pastural M, et al. Is 3-Carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate (CMPF) a Clinically Relevant Uremic Toxin in Haemodialysis Patients? *Toxins (Basel)* 2018;10:205.
10. Zixin Y, Lulu C, Xiangchang Z, et al. TMAO as a potential biomarker and therapeutic target for chronic kidney disease: A review. *Front Pharmacol* 2022;13:929262.
11. Guasti L, Galliazzo S, Molaro M, et al. TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2021;16:201–207.
12. Coutinho-Wolino KS, de F Cardozo LFM, de Oliveira Leal V, et al. Can diet modulate trimethylamine N-oxide (TMAO) production? What do we know so far? *Eur J Nutr* 2021;60:3567–3584.
13. Mafrá D, Borges NA, Cardozo LFME, et al. Red meat intake in chronic kidney disease patients: Two sides of the coin. *Nutrition* 2018;46:26–32.