

Cílená redukce pokročilé glykace zlepšuje renální funkci v obezitě

Harcourt BE, Sourris KC, Coughlan MT, et al. Targeted reduction of advanced glycation improves renal function in obesity. Kidney Int 2011, 80:190–198.

Obezita je významným rizikovým faktorem v populaci a její následné komplikace zahrnují renální a kardiovaskulární postižení. V letech 2010–2030 se očekává dramatický vzestup případů rozvinuté obezity až o 50 %. V souladu s doporučením Mezinárodní diabetologické federace jsou připravována opatření zaměřená na změny dietního a životního stylu a cenově dostupné postupy v prevenci a zpomalení rozvoje komplikací diabetu 2. typu včetně obezity a zvýšeného rizika ledvinných onemocnění. Oproti dřívějším nálezům se nyní odhaduje, že u 30–50 % nemocných s diabetem 2. typu se vyvine diabetická nefropatie. Je také dobře známo, že životní styl spojený s příjmem diety o vysokém obsahu saturovaných tuků a tepelně upravené potravy se významně podílí na rozvoji obezity, i když přesný mechanismus dosud nebyl plně

objasněn. Tuhy v dietě a tepelně upravené potraviny obsahují extrémně vysoké množství konečných produktů glykace (advanced glycation endproducts, AGE). Tyto molekuly zvyšují chuť potravin, snižují jejich kazivost a prodlužují trvanlivost. Zvýšený dietní příjem AGE s jejich následnou tkáňovou depozicí se může významně podílet na renálních a kardiovaskulárních komplikacích, ale i v rozvoji a progresi diabetu 2. typu (prokázáno ve zvířecích modelech). Zvýšené hodnoty AGE v cirkulaci mohou aktivovat zánětlivé změny a zvýšenou produkci volných kyslíkových radikálů modulací specifických receptorů, především receptorů AGE, tj. RAGE. Ledviny jsou hlavním orgánem zodpovědným za odstranění potravinových AGE z cirkulace. Při vysokých hodnotách cirkulujících AGE jsou jedním z hlavních cílových orgánů poškození. Současně také při snížené funkci ledvin klesá schopnost cirkulující AGE odstraňovat. Příznivý vliv diety ovlivňující hodnoty AGE byl již prokázán i klinicky u nemocných s chronickým onemocněním ledvin.

Solubilní receptor pro AGE, sRAGE, je inhibitorem toxických účinků AGE zprostředkovaných RAGE. Sérová koncentrace sRAGE je snížena u nemocných s ischemickou chorobou srdeční bez postižení ledvin. U nemocných s chronickým onemocněním ledvin může být sérová koncentrace sRAGE i zvýšena a toto zvýšení pozitivně koreluje se zvýšenou koncentrací AGE v séru. Tyto nálezy byly především zjištěny u nemocných s dlouhodobým dietologickým programem, včetně ketoanalogue esenciálních aminokyselin.

Komentovaná studie sleduje vliv diety s nízkým a vysokým obsahem AGE na sérové koncentrace a akumulaci AGE a ovlivnění RAGE signální cesty u modelu obezity v renální insuficienci. Z AGE byl zvolen N-karboxymethyllysin (CML). Do souboru bylo zahrnuto celkem 11 mužů s renálním onemocněním lehčího stupně (stadium CKD 2–3), nediabetiků ve věkové skupině 21–50 let, kteří dostávali nejprve izokalorickou dietu obsahující vysoké množství CML, tj. 14 090 kU, a následně stejně izokalorickou dietu s velmi nízkým obsahem CML (3 300 kU), každou po dobu dvou týdnů (cross-over study). Renální funkce byla měřena cystatinem C a výpočtem dle Cockcrofta a Gaulta. Zatímco renální funkce se během studie nezměnila, u všech jedinců souboru byl zaznamenán významný pokles hodnoty CML po dietě s nízkým obsahem AGE. Současně bylo zachyceno i významné snížení měřených zánětlivých markerů, především MCP-1 a MIF.

V další experimentální části studie na myším modelu ovlivňovali autoři receptory pro RAGE vedle dietní složky i farmakologicky podáním alagebria. V souvislosti s touto léčbou byly zaznamenány změny v receptoru RAGE spojené též se zvýšenou exkrecí albuminu v moči a zvýšenou clearance kreatininu. Významně klesly parametry oxidačního stresu měřené vylučováním močového 8-izoprostanu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Není pochyb o tom, že produkty pokročilé glykace (AGE) a jejich receptory RAGE hrají významnou roli v patogenezi renálního poškození i u nediabetiků. Harcourt a spol. potvrzují průkaz mechanismu zodpovědného za interakci AGE/RAGE a ovlivnění oxidačního stresu a zánětlivých markerů u obézních jedinců. Potvrzují fakt, že nejenom endogenní AGE formující se například u diabetiků, v souvislosti se zvýšeným věkem, hypoxií či zánětem, ale též exogenní AGE přijímané prostřednictvím tepelně upravené stravy složené z cukrů a bílkovin představují závažné riziko orgánového poškození. Účinek exogenních AGE je podobný jako účinek endogenních AGE ve vztahu k jejich pro-oxidačnímu a pro-zánětlivému působení. Významné je zjištění, že klíčovou roli v metabolismu AGE hrají ledviny, které jsou cílovým orgánem jak pro AGE zprostředkované

poškození, tak přímo zodpovídají za odstraňování – clearance AGE v závislosti na renální funkci. Z tohoto aspektu hraje klíčovou roli receptor pro AGE, RAGE, který určuje metabolickou degradaci AGE partikulí. Na rozdíl od předchozích studií, definujících poruchu AGE-RAGE pouze u diabetiků, byla opakovaně prokázána významná porucha u nemocných s renálním onemocněním a obezitou (především obezitou indukovanou glomerulopatií), u některých forem nefrotického poškození ledvin (doxorubicín), při renální amyloidóze či ischemickém poškození ledvin.

Změny v koncentracích AGE, RAGE a sRAGE byly také sledovány u nemocných po transplantaci ledviny. Sérové koncentrace AGE byly nejvyšší v čase 0, tedy při příchodu k transplantaci ledvin, kdy odpovídaly hodnotám dosaženým při chronické dialyzační léčbě. Ve srovnání se skupinou zdravých kontrol byly několikanásobně vyšší. Po transplantaci ledvin v prvních třech měsících s rozvíjející se funkcí štěpu rychle klesaly, od třetího měsíce byl pokles pozvolný a koncentrace neklesly na hodnoty zdravých kontrol ani po 12 měsících. Obdobně jako u AGE byla i sérová koncentrace sRAGE nejvyšší u nemocných přicházejících k transplantaci ledvin. V dalším průběhu po transplantaci ledvin – s rozvíjející se funkcí štěpu – hodnoty sRAGE klesaly. Pokles byl nejprudší v prvních třech měsících, dále byl jen pozvolný. I po 12 měsících jsme zjišťovali sérovou koncentraci sRAGE významně vyšší než u zdravých kontrol. Zjistili jsme statisticky významnou negativní korelaci mezi koncentracemi sRAGE a preklinickou aterosklerózou vyšetřenou pomocí tzv. Belcaro skóre.

Zvýšené hodnoty sRAGE jsou popisovány v četných pracích, především u diabetiků, ischemické choroby srdeční a arteriální hypertenze. Solubilní RAGE je inhibitorem toxických účinků sérových AGE zprostředkovaných prostřednictvím RAGE. Je proto považován za možný ochranný faktor proti toxicitě AGE. V čem však spočívá ochranný vliv, není přesně známo. Předpokládá se vazba cirkulujících AGE na sRAGE, a tím zabránění přesunu těchto látek do tkání a do cévní stěny (Kalousová et al., 2006). Pokles zvýšených hodnot sRAGE znamená snížení ochranného vlivu proti toxicitě AGE. Je popsán u závažných komplikací ischemické choroby srdeční, u dilatační kardiomyopatie, u diabetiků s vaskulárními komplikacemi při ischemické chorobě dolních končetin.

Také pokles sRAGE u obézních nemocných s chronickým onemocněním ledvin lze považovat za snížení ochranného vlivu proti toxicitě AGE (Marečková et al., 2009). Po úspěšné transplantaci ledviny sérové koncentrace AGE klesají, ale jejich hodnoty jsou vyšší než u netransplantovaných nemocných s chronickým onemocněním ledvin a odpovídající glomerulární filtrací. Dle literárních údajů je v dlouhodobém klinickém průběhu pokles sRAGE považován za prediktor zvýšené mortality, progresu cévních změn včetně nefropatie štěpu a nový biologický a genetický marker cévního poškození.

Z tohoto aspektu je proto významný i zvýšený exogenní příjem AGE v potravě, a tedy i dietní opatření se sníženým příjmem AGE u nemocných se sníženou renální funkcí, v dialyzačním programu a po transplantaci ledviny.

Literatura

- Kalousová M, Bartošová K, Zima T, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and soluble receptor for advanced glycation end products after kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:31–37.
- Linden E, Cai W, He JC, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:691–698.
- Marečková O, Teplan V, Kalousová M, et al. Solubilní receptor pro konečné produkty pokročilé glykace u obézních nemocných s chronickým onemocněním ledvin. *Aktual Nefrol* 2009;1:15–19.
- Uribarri J, Cai W, Sandu O, et al. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann NY Acad Sci* 2005;1043:461–466.