

ASYMETRICKÝ DIMETHYLARGININ A PENTOSIDIN U NEMOCNÝCH S CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN A OBEZITOU: RANDOMIZOVANÁ KONTROLOVANÁ STUDIE

ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE AND PENTOSIDIN IN PATIENS
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND OBESITY:
A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

VLADIMÍR TEPLAN¹, OLGA MAREČKOVÁ¹, IVANA VYHNÁNKOVÁ²,
IVO VALKOVSKÝ³, MILAN LOPATNÍK⁴, JAROSLAV RACEK⁵, MILENA ŠTOLLOVÁ¹,
DANA SASAKOVÁ¹, JAN MALÝ¹

¹ *Klinika nefrologie, TC IKEM, Praha*

² *2. interní oddělení FTN, I. LF UK Praha*

³ *Dialyzační oddělení, Interní klinika FN, Ostrava*

⁴ *INMED, s. r. o., Svitavy*

⁵ *Ústav klinické biochemie a hematologie, LF UK, Plzeň*

ABSTRAKT

Východisko: Hladiny asymetrického dimethylargininu (ADMA) a pentosidinu jsou zvýšeny u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a s obezitou a mohou se významně podílet na rozvoji cévních změn a progresi CKD.

Cíle: Ve studii jsme testovali hypotézu, zda zvýšené hladiny ADMA a pentosidinu mohou být redukovány dlouhodobým podáváním nízkobílkovinné diety doplněné ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA) a zda tyto změny ovlivní dlouhodobou progresi CKD.

Metodika: V prospektivní, dvojité slepé, placebem kontrolované randomizované multicentrické studii jsme sledovali po dobu 36 měsíců celkem 111 nemocných s CKD (M54/F57, BMI ≥ 30 kg/m² ve věku 22–76 let) a clearancí inulinu (Cin) 22–40 ml/min/1,73 m². Nízkobílkovinná dieta (NBD) obsahovala 0,6 g B/kg/TH /den a 125 kJ/kg/TH/den a byla suplementována KA v dávce 100 mg/kg /TH (66 nemocných, skupina I) či placebem (65 nemocných, skupina II).

Výsledky: Během sledovaného období byl ve skupině I zjištěn signifikantní pokles plazmatické hladiny ADMA (z $2,5 \pm 0,5$ na $1,3 \pm 0,4$ μ mol/l) současně s poklesem plazmatické koncentrace pentosidinu (z hodnot 480 ± 170 na 320 ± 120 μ g/l), obojí $p < 0,01$. Hodnota BMI se snížila ve skupině I a korelovala s redukcí objemu viscerálního tuku měřeného MRI ($p < 0,01$). Signifikantně klesla hodnota Cin ve skupině II, zatímco pokles ve skupině I byl méně významný ($p < 0,01$). Ve skupině I se zvýšil plazmatický adiponektin ($p < 0,01$) současně s poklesem proteinurie, hladiny LDL cholesterolu, triacylglycerolů a glykovaného hemoglobinu ($p < 0,01$ a $0,02$).

Závěry: Ve srovnání s kontrolní skupinou bylo dlouhodobé podávání NBD s KA ve skupině I spojeno s poklesem viscerálního tuku, ADMA, pentosidinu, proteinurie, LDL cholesterolu a glykovaného hemoglobinu, což může významně snížit riziko progresse renální insuficience a cévních změn.

Aktuality v nefrologii 2008; 14: 185–190

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, obezita, nízkobílkovinná dieta, keto amino kyseliny, ADMA, pentosidin, proteinurie

ABSTRACT

Background: Levels of endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) and pentosidine (AGEs) are elevated in chronic kidney disease (CKD) and obesity, and may contribute to vascular complications.

Aim: In this study we tested the hypothesis that elevated ADMA and pentosidine can be reduced in obese CKD patients by long-term administration of low-protein diet (LPD) supplemented with keto amino acids (KA).

Patients and Methods: In a prospective double blind placebo controlled multicentre randomized trial, we evaluated a total of 111 CKD patients (54M/57F) with obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) aged 22–76 years and an inulin clearance 22–40 ml/min/1.73 m² for a period of 36 months. All patients were on low-protein diet (LPD) containing 0.6 protein/kg/BW/day and 120–125 kJ/kg/BW/day. LPD was randomly supplemented with KA at dosage of 100 mg/kg/BW/day (66 patients, Group I) while 65 patients (Group II) received placebo.

Results: During the study period, glomerular filtration rate (GFR) slightly decreased (Cin from 32.4 ± 12.6 to 29.8 ± 8.6 ml/min and 33.2 ± 12.6 to 23.2 ± 9.4 ml/min in Group I and II, respectively); this however was more marked in Group II ($p < 0.01$). BMI significantly decreased in Group I (from 32.0 ± 3.3 to 26.1 ± 4.0 kg/m², $p < 0.01$) and was linked to reduced volume of visceral fat measured by MRI ($p < 0.01$). Reduction of BMI in Group II was not significant. In Group I, there was a significant decrease in the plasma level of ADMA (from 2.5 ± 0.5 to 1.3 ± 0.4 μ mol/l, $p < 0.01$), but ADMA remained unchanged in Group II. A further remarkable finding was reduction in the plasma concentration of pentosidine (from 480 ± 170 to 320 ± 120 μ g/L, $p < 0.01$) and decrease of proteinuria (from 3.8 ± 2.24 to 1.6 ± 1.0 g/24 hrs, $p < 0.02$) in Group I. Plasma adiponectin (ADPN) in Group I rose ($p < 0.01$). Analysis of lipid spectrum revealed a mild yet significant decrease in total cholesterol and LPD-cholesterol ($p < 0.01$), more pronounced in Group I. In Group I, there was a decrease in plasma triglycerides (from 3.9 ± 1.6 down to 2.2 ± 0.6 mmol/l, $p < 0.01$), whereas glycated hemoglobin (HbA_{1c}) decreased from 7.2 ± 1.4 to $4.2 \pm 0.8\%$, ($p < 0.01$)

Conclusion: Comparing to placebo group long term co-administration of LPD and KA in CKD patients with obesity led to decrease of ADMA, visceral body fat and proteinuria.

Concomitant decreases of glycated haemoglobin, LDL-c and pentosidine may also contribute to the delay in progression of renal failure.

Key words: chronic kidney disease, obesity, low-protein diet, keto amino acids, ADMA, pentosidine, proteinuria, hyperlipidaemia, renal function

ÚVOD

Asymetrický dimethylarginin byl popsán jako autokrinní regulátor endoteliální NO syntázy a jeho zvýšené hladiny u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) byly spojeny s projevy endoteliální dysfunkce (Böger, 2003). Zvýšená hladina ADMA u pacientů s CKD závisí na stupni snížení renálních funkcí, ale může být současně ovlivněna metabolickými změnami, např. obezitou, a také dlouhodobou úpravou dietního režimu. Plazmatická hladina ADMA byla vyšší u nemocných s obezitou i při normální či lehce snížené renální funkci a významný pokles tělesné hmotnosti vedl k poklesu plazmatické hladiny ADMA (Mc Laughlin, 2006, Krzyzanowska, 2004).

Obezita viscerálního typu představuje jeden ze závažných rizikových faktorů u nemocných s CKD a po transplantaci ledviny, protože může významně ovlivnit velikost proteinurie a tíži hypertenze (Suliman, 2003). Tuková tkáň produkuje řadu hormonů a cytokinů, které se podílejí na rozvoji inzulinové rezistence a endoteliální dysfunkce (Yoshida, 2005, Axelsson, 2005, Wiecek, 2002, Szolkiwicz, 2005, Sharma, 2005, Zoccali, 2002, Stenvienkel, 2003). Ačkoliv přesný mechanismus role obezity v progresi renální insuficience není dosud objasněn, závěry výzkumných studií potvrzují zvýšení filtrační frakce s dilatací aferentní arterioly (Weisberg 2003). Hyperinzulinémie stimuluje růstové faktory (IGF-1, IGF-2) a renin-angiotenzin-aldosteronový systém. Současně přítomná zvýšená aktivita sympatického nervového systému je spojena ze zvýšenou zpětnou resorpcí sodíku v proximálním tubulu a hyperleptinémie vede k up-regulaci TGF β 1 a též ke zvýšení proteinurie (Haluzik, 2004).

Pentosidin je konečný produkt pokročilé glykace (AGEs) a jeho sérové hladiny se zvyšují při závažném sni-

žení renálních funkcí. Bylo ukázáno, že zvýšené hladiny AGEs se mohou podílet na rozvoji kardiovaskulárního poškození (Havel, 2002). Ledviny se významně podílejí na exkreci volného pentosidinu, i když přesný mechanismus exkrece nebyl dosud objasněn (Zoccali, 2003).

Podávání nízkobílkovinné diety (NBD) s ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA) vede k snížení vazodilatace ve vas afferens a tím k snížení intraglomerulární hypertenze a pomáhá v korekci metabolických poruch (metabolická acidóza, poruchy Ca-P metabolismu, metabolismu sacharidů a lipidů). KA významně zvyšují reutilizaci esenciálních aminokyselin a ovlivňují udržení pozitivní dusíkové bilance, a to i za podmínek sníženého příjmu energie a bílkovin. KA též mohou ovlivnit metabolismus argininu – aminokyseliny ureového cyklu. Naše předchozí studie u obézních CKD pacientů potvrdily jejich dlouhodobě stabilizující metabolický účinek. Navíc, pokles BMI byl spojen s poklesem viscerálního tuku, zatímco nutriční parametry zůstaly stabilní (Teplan, 2006).

V randomizované, placebem kontrolované studii u obézních CKD nemocných bylo dlouhodobé podávání NBD suplementované KA spojeno s poklesem viscerálního tuku stanoveného MRI. Současně byl ukázán vliv změny faktorů ovlivňujících endoteliální dysfunkci (Teplan, 2003).

METODIKA

V dlouhodobé prospektivní, dvojitě slepé, placebem kontrolované randomizované studii jsme po dobu 36 měsíců sledovali 111 pacientů (54 mužů a 57 žen) ve věku 22–76 roků (průměr 52 ± 7). Nemocní byli

ve stadiu CKD 3–4 s hodnotami glomerulární filtrace 0,47–0,8 ml/s (28–48 ml/min)/1,73 m². Podmínkou zařazení byla dobrá compliance a adherence k dietě po dobu čtyř týdnů před zahájení studie. Všichni zařazení nemocní měli obezitu centrálního typu (poměr pas/boky > 0,85 a BMI ≥ 30 kg/m²). Kombinace antihypertenzních léků nebyla měněná během studie, ale byla adjustována dávka s cílem dosáhnout tlaku 125/80 mm Hg. Proteinurie se pohybovala v rozmezí 2,5–5,5 g/24 hod. Nemocní měli korigovanou metabolickou acidózu. Příjem tekutin byl volný.

Dietní režim sestával z NBD obsahující 0,6 g B/kg/TH/den (poměr živočišných a rostlinných bílkovin byl 1:1). Příjem energie činil 120–125 kJ/kg/TH/den. Složení diety bylo individualizováno s ohledem na chuťové preference, ve snaze dosáhnout maxima compliance.

Příjem tekutin byl volný. Podávání diety předcházelo 14denní jídelní dotazník, individuální pohovor s nutriční terapeutkou a výpočet nutričních hodnot pomocí software DIETA. Nemocní byli randomizováni do 2 skupin: skupina I zahrnovala 66 nemocných, u kterých byla NBD suplementována KA (Ketosteril® Fresenius Kabi) v dávce 100 mg/kg/TH/den, a skupina II (kontrolní skupina) 65 nemocných léčených NBD a placebem. Z celkového počtu 111 nemocných s CKD tvořila diagnóza diabetické nefropatie 44 případů, chronická tubulointersticiální nefritida 21, chronická glomerulonefritida 20, nefroskleróza 18, polycystické ledviny 8. Poměr počtu diabetiků v obou skupinách byl 23:21.

Žádný ze 44 obézních nemocných s diabetem nebyl léčen inzulinem, byla podávána perorální antidiabetika (metformin a glitazon). Antropometrické vyšetření bylo provedeno na začátku a na konci studie. Současně bylo provedeno vyšetření MRI s výpočtem podílů subkutánního a viscerálního tuku (Tintera, 2004). Vzorky krve na vyšetření sledovaných laboratorních parametrů byly odebrány na začátku studie a každé tři měsíce během tříletého sledování. Renální funkce byly vyšetřeny pomocí clearance inulinu a korigované kreatininové clearance v clearancové laboratoři kliniky nefrologie TC IKEM (Schück, 1984). Všichni nemocní byli vyšetřeni na lačno (minimálně 10hodinové lačnění) k vyloučení vlivu methioninu z potravy na hladinu ADMA. Stanovení ADMA bylo provedeno metodikou ELISA (Diagnostika GmbH, Hamburg, Germany), plazmatický pentosidin byl stanoven pomocí FSk pentodine ELISA kitu Fushimi Pharm., Kagawa, Japan (Sanaka, 2002). Plazmatický adiponektin byl stanoven radioimunoesejí (Human Adiponektin RIA Kit Dinco Research, Inc, St. Charles, MO, USA). Inulin (polyfructosane S) byl stanoven spektrofotometricky antronovou metodou (Antelie Light Secoman, Lyon, France). Ostatní laboratorní parametry byly stanoveny rutinními metodami na oddělení klinické biochemie IKEM.

Statistická analýza byla provedena s užitím regresní analýzy, ANOVA testu s Bonferroniho korekcí významnosti, dvojcestným a párovým Studentovým t-testem. Výsledky obou skupin byly srovnány na začátku a na konci sledování. Za statistickou signifikaci byla považována $p < 0,05$.

Studie byla schválena etickou komisí IKEM v souladu Helsinskou deklarací a institucionálními léčebnými postupy. Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas před zařazením do studie.

VÝSLEDKY

Laboratorní nálezy na začátku a na konci sledování jsou zachyceny v tabulce 1. Během sledovaného období glomerulární filtrace měřena clearancí inulinu poklesla v obou skupinách, ale pokles ve skupině II byl statisticky signifikantně významnější ($p < 0,01$). Analogický nález byl zjištěn při měření hodnot clearance endogenního kreatininu ($p < 0,02$).

Plazmatické hladiny ADMA signifikantně klesly ve skupině I, ale zůstaly nezměněné ve skupině II. Naproti tomu, plazmatická hladina adiponektinu se signifikantně zvýšila ve skupině I ($p < 0,01$), změny ve skupině II nebyly statisticky významné. Další významný nález byl zjištěn ve skupině I, kde se signifikantně snížila plazmatická koncentrace pentosidinu ($p < 0,01$). Sérová koncentrace albuminu ve skupině I signifikantně vzrostla, zatímco ve skupině II je zaznamenán její pokles ($p < 0,05$). Také změny v BMI a v poměru pás/boky byly významné ve skupině I. Při analýze lipidového spektra byl zjištěn malý, leč signifikantní pokles hladiny celkového cholesterolu a LDL cholesterolu ($p < 0,02$). Vyšší stupeň významnosti byl spojen s poklesem hladiny triacylglycerolů ve skupině I ($p < 0,01$). V této skupině zachycen i signifikantní pokles hladin glykovaného hemoglobinu ($p < 0,02$). Pokles objemu viscerálního tuku ve skupině I byl potvrzen MRI (water suppressed breath hold MRI technika) (Teplan, 2007). Při srovnání hodnot získaných v obou skupinách byl zjištěn též signifikantní pokles proteinurie ve skupině I ($p < 0,02$) a lehce signifikantní pokles systolického a diastolického krevního tlaku.

Vztah mezi ADMA, pentosidinem a adiponektinem a BMI a Cin je zachycen v tabulce 2. Pozitivní korelace byla zjištěna mezi BMI a ADMA ($r = 0,510$) a mezi BMI a pentosidinem ($r = 0,420$), zatímco korelace mezi BMI a adiponektinem byla negativní ($r = -0,566$). Tabulka také ukazuje signifikantní, leč významně nižší korelační koeficienty mezi Cin a ADMA ($r = -0,195$), Cin a pentosidinem ($r = -0,386$) a Cin a adiponektinem ($r = 0,263$).

Sérové hladiny ADMA a proteinurie v obou skupinách jsou zachyceny na obrázku 1. Během sledovaného období je zřejmý signifikantní pokles ADMA i proteinurie ve skupině I ($p < 0,01$ a $p < 0,02$). Ve skupině I bylo též prokázáno signifikantní snížení viscerálního tuku ($p < 0,01$), glykovaného hemoglobinu ($p < 0,02$) a LDL cholesterolu. Současně se zvýšila hodnota sérového albuminu ($p < 0,05$), jak je zachyceno na obrázku 2.

DISKUSE

Snížená renální funkce a proteinurie či mikroalbuminurie jsou často spojeny s rozvojem endoteliální dysfunkce a následně kardiovaskulárními komplikacemi. V současné

Tab. 1: Laboratorní parametry na začátku (A) a konci studie (B) po 36 měsících

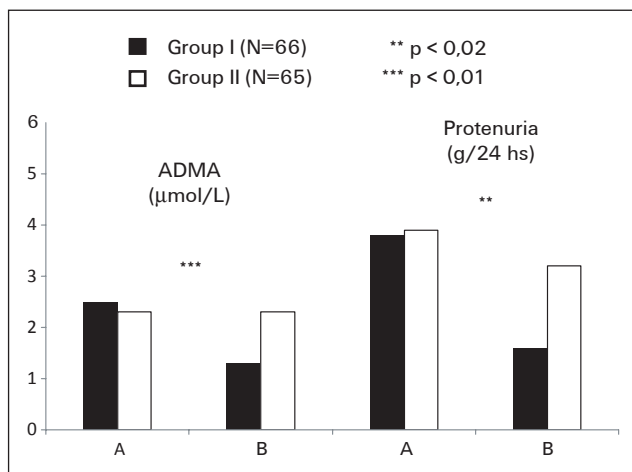
Parameter	Group I (N = 66)		Group II (N = 65)		Stat. significance Gr I vs Gr II
	Start (A)	End (B)	Start (A)	End (B)	
C _{cr} (ml/min/1,73m ²)	36,2 ± 15,4	33,5 ± 16,4	37,4 ± 16,0	25,8 ± 13,6	p < 0,02
C _{in} (ml/min/1,73m ²)	32,4 ± 12,6	29,8 ± 8,6	33,2 ± 12,6	23,2 ± 8,4	p < 0,01
BMI (kg/m ²)	32,0 ± 3,3	26,1 ± 4,0	31,6 ± 3,9	30,9 ± 4,3	p < 0,01
ADMA (μmol/l)	2,5 ± 0,5	1,3 ± 0,4	2,3 ± 0,4	2,3 ± 0,6	p < 0,01
ADPN (μg/ml)	15,4 ± 6,6	22,4 ± 8,2	14,4 ± 7,0	15,8 ± 6,2	p < 0,01
Pentosidine (μg/L)	480 ± 170	320 ± 120	495 ± 140	465 ± 160	p < 0,02
Albumin (g/ml)	32,1 ± 1,5	34,2 ± 0,8	33,0 ± 1,4	31,2 ± 0,5	p < 0,05
WHR	0,86 ± 0,07	0,80 ± 0,05	0,85 ± 0,07	0,84 ± 0,06	p < 0,05
Visceral fat (cm ³)	1238 ± 490	826 ± 360	1190 ± 460	1010 ± 405	p < 0,01
Subcutaneous fat (cm ³)	667 ± 123	524 ± 106	637 ± 110	606 ± 132	p < 0,02
HbA1c (%)	7,2 ± 1,4	4,2 ± 0,8	7,0 ± 2,1	6,9 ± 3,0	p < 0,02
Proteinuria (g/24h)	3,8 ± 2,2	1,6 ± 1,0	3,9 ± 2,2	3,2 ± 2,1	p < 0,02
Cholesterol (mmol/L)	6,2 ± 1,2	4,8 ± 0,8	5,8 ± 2,2	5,4 ± 1,6	p < 0,02
LDL-cholesterol (mmol/L)	3,8 ± 1,2	3,1 ± 1,0	3,9 ± 1,4	3,6 ± 1,0	p < 0,02
Triglycerides (mmol/L)	3,9 ± 1,6	2,8 ± 1,0	3,8 ± 1,2	3,4 ± 1,2	p < 0,01
Syst BP mm Hg)	135 ± 10	120 ± 8	132 ± 6	125 ± 7	p < 0,02
Diast BP(mm Hg)	90 ± 9	80 ± 5	92 ± 7	82 ± 7	p < 0,05

Vysvětlivky: C_{cr} = korigovaná clearance endogenního kreatininu; C_{in} = clearance inulinu; BMI = body mass index; ADMA = asymetrický dimethylarginin; ADPN = adiponektin; WHR = poměr pás-boky (waist-hip ratio); HbA1c = glykovaný hemoglobin

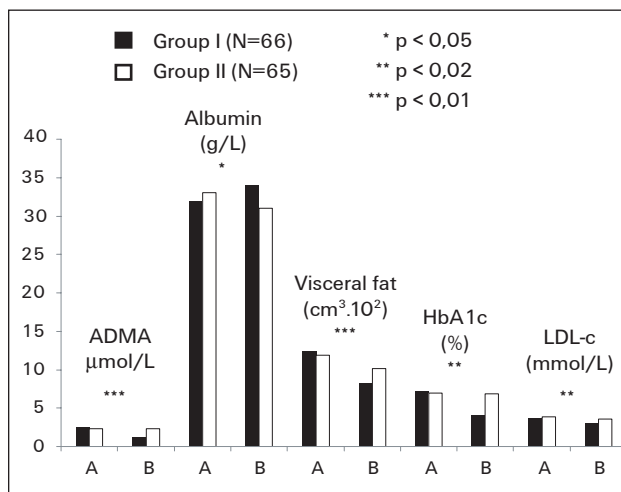
Tab. 2: Vztah mezi ADMA, pentosidinem a adiponektinem a BMI a Cin.

Parameter	BMI	Cin
ADMA	r = 0,510, p < 0,001	r = -0,195, p < 0,05
Pentosidine	r = 0,402, p < 0,001	r = -0,386, p < 0,02
ADPN	r = -0,566, p < 0,001	r = 0,263, p < 0,05

Vysvětlivky: ADMA - asymetrický dimethylarginin; Cin - clearance inulinu; ADPN - adiponektin



Obr. 1: Asymetrický dimethylarginin (ADMA) a proteinurie na začátku a na konci studie za 36 měsíců.



Obr. 2: Asymetrický dimethylarginin (ADMA), sérový albumin, viscerální tuk, glykovaný hemoglobin (HbA1c) a LDL cholesterol na začátku a konci studie.

době však není zcela objasněno, zda a do jaké míry může také obezita urychlit či dokonce vyvolat aktivaci těchto procesů u nemocných s CKD (Kielstein, 2001).

Naše randomizovaná dvojitě slepá placebem kontrolovaná multicentrická studie prokázala, že u obézních nemocných s CKD vedlo dlouhodobé podávání NBD suplementované KA k poklesu viscerálního tělesného

tuku a zpomalení progresu renální insuficience. Obézní CKD nemocní, kteří dostávali NBD s placebem (skupina II), měli vyšší ADMA a nižší adiponektin v plazmě ve srovnání se skupinou I. Hladiny ADMA, pentosidinu a adiponektinu signifikantně korelovaly s BMI. Plazmatická hladina ADMA korelovala s renální funkcí měřenou clearancí inulinu, avšak s nižším korelačním koeficientem. Pokles tělesného tuku byl spojen s lepší korekcí lipidového a sacharidového metabolismu. Dlouhodobé podávání NBD s KA bylo též spojeno s nižším krevním tlakem a signifikantním snížením proteinurie.

Je dobře známo, že zvýšené hladiny ADMA souvisejí s významnějším poškozením renálních funkcí. Denně se v organismu tvoří kolem 300 μmol ADMA, z čehož kolem 50 μmol je vylučováno do moči. V renální insuficienci proto hladina ADMA stoupá (Sanaka, 2002). Plazmatická hladina ADMA je však též ovlivněna obezitou, především spojenou s inzulínovou rezistencí a pokles tělesné hmotnosti (a pokles viscerálního tuku) vede k poklesu hladiny ADMA (Mc Laughlin, 2006). Vysoce zvýšené hodnoty ADMA při morbidní obezitě signifikantně klesají po výrazném poklesu tělesné hmotnosti (Krzyzanowska, 2004). Byla též prokázána korelace mezi plazmatickou hladinou ADMA, věkem, arteriální krevním tlakem a glykemií (Miyazaki, 1999). Zvýšený objem viscerálního tuku se podílí na produkci proinflamačních faktorů a vzniku inzulínové rezistence, které mohou vést k down – regulaci enzymu DDAH (dimethylarginin dimethylaminohydrolázy) a tím ke zvýšení hladiny ADMA (Zoccali, 2006, Caglar, 2006). U člověka je ADMA vylučován ledvinami či metabolizován pomocí DDAH.

V klinických studiích byla zjištěna redukováná NO dependentní vazodilatace u obézních pacientů ve srovnání se štíhlými nemocnými (Spoto, 2007).

Je předpoklad, že zvýšená hladina lipoproteinů a některé cytokiny mohou zvyšovat endoteliální katabolismus ADMA redukcí DDAH aktivity (Ito, 1999). V recentní studii Spoto et al. měřili koncentraci ADMA v izolovaných adipocytech a mRNA expresi. Autoři zjistili, že lidské adipocyty exprimují celý genetický set, který enkóduje enzymatický systém odpovědný za biosyntézu a degradaci ADMA a že tyto nálezy mohou vysvětlit negativní roli tukové tkáně. Také dietní změny nemohou být vyloučeny z příčin změn koncentrace ADMA.

Obézní nemocní v naší studii lehce snížili kalorický příjem v dietě. Na rozdíl od sacharidů, jejichž příjem může ovlivnit hladinu ADMA, příjem proteinů ani tuků hladinu ADMA nemění (Paiva, 2004). Vliv podávání antihypertenziv na ADMA není dosud objasněn. Není však vyloučen pozitivní efekt ACE inhibitorů na snížení hladiny ADMA (Ito, 2001). Možný pozitivní účinek perorálních antidiabetik byl popsán v některých studiích s ohledem na rozvoj endoteliální dysfunkce (Fliser, 2005). Metformin a glitazon však byly použity v naší studii při léčbě diabetiků v obou skupinách rovnoměrně.

Nově bylo prokázáno, že také pravidelná fyzická aktivita se může významně pozitivně podílet na normalizaci ADMA, především u diabetiků 1. typu (Mittermayer, 2005).

Pentosidin patří do skupiny konečných produktů pokročilé glykace (AGEs) a je mu přiřítána významná

role při rozvoji cévních komplikací u diabetiků a v chronické renální insuficienci. Jeho patologický účinek však není plně objasněn „neboť pentosidin se v plazmě vyskytuje též vázán s albuminem a není v této formě vylučován ledvinami (Suliman, 2003). U nemocných se zánětlivými procesy je plazmatický pentosidin vyšší a parametry zánětu korelují s plazmatickou koncentrací pentosidinu. Také změna v dietě může ovlivňovat hladinu cirkulujících AGEs u nemocných v renální insuficienci (Uribarri, 2003).

Pentosidin je produkt proteinové oxidace, proto pravděpodobné vysvětlení našich nálezů může být spojeno s doprovodným efektem redukce proinflamačního viscerálního tuku a dlouhodobého podávání NBD + KA.

Všichni nemocní v naší studii byli na NBD obsahující 0,6 g B/kg/TH/den s energetickým příjmem 120–130 kJ/kg/TH/den. Současné podávání KA slouží k významnému zlepšení dusíkové bilance a prevenci malnutrice. (Uribarri, 2003). Metabolická utilizace KA vede k reverzibilní transaminaci keto- a hydroxy analog leucinu, isoleucinu, valinu, fenylalaninu, methioninu. Benefiční metabolický efekt této diety byl prokázán v předchozích našich studiích (Teplan, 2000).

Stabilizace acidobazické rovnováhy je spojena se sníženou potřebou energie pro reutilizační procesy a současně pozitivně ovlivňuje inzulínovou rezistenci.

Efekt KA a metabolismus a močové vylučování aminokyselin a bílkovin reziduálními nefrony je tak komplexní etiologie (Teplan, 2000).

V souhrnu lze říci, že jsou dvě hlavní vysvětlení pro pokles ADMA a pentosidinu u nemocných v naší studii:

1. Snížení BMI a viscerálního tuku vede ke snížení aktivity buněk schopných produkovat ADMA. Také lepší kontrola glykémie zvyšuje DDAH aktivitu a tím snižuje hladinu ADMA. Snížení hladin pentosidinu může být spojeno s doprovodným efektem redukce proinflamačního viscerálního tuku a dlouhodobého podávání NBD + KA.

2. Snížení stupně metabolismu bílkovin souvisí se snížením proteinurie a dlouhodobým podáváním NBD s KA. ADMA a symetrický dimethylarginin vznikají z degradovaných metylovaných proteinů, a proto pokles bílkovinného obratu vede k poklesu ADMA. Navíc, ADMA i pentosidin jsou významně vázané na bílkoviny, a proto vyšší sérový albumin také může vést k nižší hladině volného měřitelného ADMA a částečně i pentosidinu.

ZÁVĚRY

Z naší studie je zřejmé, že ve srovnání s kontrolní skupinou bylo dlouhodobé podávání NBD s KA ve skupině I spojeno s poklesem viscerálního tuku, ADMA, pentosidinu, proteinurie, LDL cholesterolu a glykovaného hemoglobinu, což může významně snížit riziko rozvoje progresu renální insuficience a cévních změn.

Poděkování: Studie byla podpořena grantem IGA NR/9398-3.

LITERATURA

1. Aparicio M, Gin H, Potaux L et al.: Effect of a ketoacid diet on glucose tolerance and tissue insulin sensitivity. *Kidney Int* 1989; 36, Suppl 27: 231–235.
2. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B et al.: Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Renal Nutr* 2005; 15, 1: 131–136.
3. Böger RH, Zoccali C: ADMA: novel risk factors that explains cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 2003; 4, Supp 4: 23–28.
4. Caglar K, Yilmaz MI, Sonmez A et al.: ADMA, proteinuria and insulin resistance in non-diabetic stage I chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70: 781–787.
5. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT et al.: Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16, 8: 2456–61.
6. Haluzik M, Parizkova J: Adiponectin and its role in the obesity – induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res*. 2004; 53:123–129.
7. Havel PJ: Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51–59.
8. Ito A, Egashira K, Narishige T et al.: Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *JPN Circ* 2001; 65: 775–778.
9. Ito A, Tsao P, Adimoolam S et al.: Novel mechanism for endothelial dysfunction: Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 3092–3095.
10. Kielstein JT, Frölich JC, Haller H et al.: ADMA: An atherosclerotic disease mediating agent in patients with renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1742–1745.
11. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Kopp H-P et al.: Weight loss reduces circulating asymmetrical dimethylarginine concentration in morbidity obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (12): 6277–6281.
12. Mc Laughlin T, Stühlinger M, Lamendola C et al.: Plasma asymmetric dimethylarginine concentration are elevated in obese insulin-resistant women and fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91, 5: 1896–1900.
13. Mittermayer F, Pleiner J, Krzyzanowska K et al.: Regular physical exercise normalizes elevated asymmetrical dimethylarginine concentrations in patients with Type 1 diabetes mellitus; *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117 (23-24): 816–820.
14. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP et al.: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141–1146.
15. Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J et al.: Dietary composition as a determinant of plasma asymmetric dimethylarginine in subject with hypercholesterolemia. *Metabolism* 2004; 53: 1072–1075.
16. Sanaka T, Funaki T, Tanaka T et al.: Plasma pentosidine levels measured by a newly developed method using ELISA in patients with chronic renal failure. *Nephrol* 2002; 91: 64–73.
17. Schück O: Examination of kidney function. *Martinus Nijhoff Publ, Amsterdam* 1984.
18. Sciaqua A, Candigliota M, Ceravolo R et al.: Weight loss in combination in human obesity. *Diabetes Care* 2003; 26: 1673–1678.
19. Sharma AM, Chetty VT: Obesity, hypertension and insulin resistance. *Acta Diabetol* 2005; 42, Suppl 1: S3–8.
20. Spoto B, Parlongo RM, Parlongo G, Zoccali C: The enzymatic machinery for ADMA synthesis and degradation is fully expressed in human adipocytes. *J Nephrol* 2007; 20 (5): 554–559.
21. Stenvienkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, et al.: Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation of the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2003; 65: 274–281.
22. Suliman ME, Heimbürger O, Bárány P, Anderstam B, Pecoits-Filho R, Ayala ER et al.: Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1614–1622.
23. Szolkiewicz M, Sucajtyś E, Wolyniec W et al.: Mechanisms of enhanced carbohydrate and lipid metabolism on adipose tissue in uraemia. *J Ren Nutrition* 2005. 15(1): 166–172.
24. Teplan V: Pharmacological features of keto amino acid therapy. *Am J Nephrol* 2005; 25, Suppl 1: 13–14.
25. Teplan V, Schück O, Hajek M, et al.: Obesity after renal transplantation: assessment using MRI technique. *Akt. Nephrol* 2007; 13, 1: 11–15.
26. Teplan V, Schück O, Hanzal V et al.: Obesity and progression of chronic renal insufficiency: Czech long-term prospective double-blind randomized multicentre study. *Vnitřní lékařství (Internal Medicine)* 2006; 52, 6: 571–576.
27. Teplan V, Schück O, Horackova M et al.: Effect of keto acid-amino acid supplement on the metabolism and renal elimination of branched-chain amino acids in patients with chronic renal insufficiency on a low protein diet. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112/20: 876–881.
28. Teplan V, Schück O, Knotek A, et al.: Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41, 3, Suppl 1: 26–30.
29. Tintera J, Haverlova P, Suchanek P et al.: Quantification of intra-abdominal fat during controlled weight reduction: assessment using water-suppressed breath-hold MRI technique. *Physiol Res* 2004; 53: 229–234.
30. Uribarri, Pepa M, Cai W et al.: Restriction of dietary glyco-toxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 728–731.
31. Weisberg SP, Mc Cann D, Desai M et al.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–1808.
32. Wiecek A, Kokot F, Chudek J et al.: The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 191–19.
33. Yoshida N, Okumura K, Aso Y: High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with type 2 diabetes. *Metab Clin Exper* 2005; 54: 345–350.
34. Zoccali C, Kielstein J: Asymmetric dimethylarginine: a new player in the pathogenesis of renal disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 314–320.
35. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G et al.: Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134–141.
36. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G: Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: focus on end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63, Suppl 84: 65–68.

*prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.
Klinika nefrologie, TC IKEM
Vítěňská 1958/9
140 21 Praha 4 – Krč
E-mail: vladimir.teplan@medicon.cz*