

КОРЕЛАТИВНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ВИСФАТИН И ВЪЗПАЛИТЕЛНИТЕ БИОМАРКЕРИ ЗА ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Петър Петров, Мирослава Бенкова-Петрова, Христо Петров, Добромир Стайков

Втора катедра по вътрешни болести, Медицински университет - Варна

CORRELATIVE INTERACTIONS BETWEEN VISFATIN AND INFLAMMATORY BIOMARKERS FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE

Petar Petrov, Miroslava Benkova-Petrova, Hristo Petrov, Dobromir Staykov

Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Продължителността на живота сред пациентите с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) е значително намалена поради преждевременна смърт от сърдечносъдови заболявания (ССЗ) при повече от 50% от тази популация (1). Влошаването на бъбречната функция може да доведе до увеличаване на общите възпалителни реакции поради намаляване на бъбречния клирънс на фактори, които пряко или косвено участват във възпалението (2). По този начин наличието на дори незначителна бъбречна дисфункция се разглежда като значителен рисков фактор за последващо ССЗ и смъртност (3).

Axelsson et al. (4) през 2007 г. за първи път съобщават за повишение в серумното ниво на висфатин при хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), като по-късно няколко други проучвания подкрепят тази връзка (5,6,7). Авторът установява, че висфатинът е свързан с разтворимата съдова адхезионна молекула - 1, която е биомаркер за ендотелно увреждане при ХБЗ. Протеинурията от своя страна е важен предиктор на ендотелната дисфункция (ЕД) при диабетната нефропатия, като се обсъжда корелацията между протеинурията и нивото на висфатин (8). От направените до момента проучвания се постигна значителен напредък в идентифицирането на асоциацията на висфатин с висцерална мастна тъкан, захарен диабет и инфекциите, но за потвърждаване на повишение в стойностите му сред пациенти с ХБЗ са необходими допълнителни проучвания.

Ключови думи: ХБЗ, висфатин, бъбречна функция, ендотелна дисфункция

ABSTRACT

The life expectancy of patients with chronic kidney disease (CKD) is significantly reduced due to premature death from cardiovascular disease (CVD) in more than 50% of this patient population. Impaired of renal function may lead to an increase in general inflammatory reactions due to a decrease in renal clearance of factors that are directly or indirectly involved in inflammation. Thus, the presence of even minor renal dysfunction is considered a significant risk factor for subsequent CVD and death.

Axelsson et al., in 2007, for the first time reported an increase in serum levels of visfatin in CKD, and several other studies later supported this link. In addition, Axelsson et al. found that visfatin is associated with soluble vascular adhesion molecule-1, which is a biomarker for endothelial damage in CKD. Proteinuria, in turn, is an important predictor of endothelial dysfunction (ED) in diabetic nephropathy. An association between proteinuria and visfatin levels has been discussed. Significant progress has been made so far in identifying the association of visfatin with visceral adipose tissue, diabetes mellitus, and inflammation, but further studies are needed to confirm an increase in its levels in patients with CKD.

Keywords: CKD, visfatin, renal function, endothelial dysfunction

ВЪВЕДЕНИЕ

Известно е, че затлъстяването увеличава риска от ССЗ и преждевременна смърт, докато ефектите от затлъстяването върху ХБЗ са противоречиви и плурипотентната роля на мастните клетки все още не е напълно изяснена. Вероятно намалената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) допринася за натрупването на адипокини, което от своя страна предлага нов начин за обяснение на изразения дисметаболизъм при ХБЗ (4). Ендотелната дисфункция (ЕД), атеросклерозата и кардио-васкуларните заболявания са силно свързани с прогресията на ХБЗ.

През последните години се провеждат по-интензивни изследвания относно патофизиологията на адипокините при нефрологични заболявания и връзката им с риска от сърдечносъдови нарушения при пациенти с бъбречна недостатъчност. Директната асоциация между някои проинфламаторни цитокини и сърдечносъдова заболеваемост и смъртност изглежда ясна, но патофизиологичната роля и потенциалните последици от тях остават за момента неясни. Адипоцитокинът е предмет на обширни изследователски проучвания поради неговото плейотропно действие (9). Интересно е, че той действа като възпалителен цитокин и нивата му са повишени при редица остри и хронични възпалителни заболявания, включително: сепсис, остри увреждания на белите дробове, автоимунни заболявания на храносмилателната система.

ДИСКУСИЯ

ХБЗ е състояние на хронично персистиращо нискостепенно субклинично възпаление, при което има системно повишаване на провъзпалителните медиатори и цитокини, освободени от мастната тъкан. Бъбреците играят важна роля в екскрецията на адипокини. Намалената бъбречна функция при пациенти с ХБЗ води до променено действие на тези адипокини, причинявайки натрупването им в организма. Следователно серумните нива на висфатин са повишени при пациенти с ХБЗ, като той играе важна роля при вродения имунитет. Секретира се от активирани лимфоцити, моноцити и неутрофили и стимулира секрецията на IL-6 чрез P-38 митогенактивирана протеин-киназа (МАРК) и пътища на МАРК киназа-1

(14). Висфатин също индуцира експресията на възпалителни медиатори в ендотелните клетки чрез ядрения фактор (NF) – κB път, следователно има и индиректна роля при сърдечносъдовите заболявания (ССЗ) при пациенти с ХБЗ.

Дислипидемия като атерогенен рисков фактор допринася за иницирането и прогресирането на ХБЗ частично чрез стимулиране и усилване ефекта на възпалителни механизми. Fathima et al. (10) наблюдават значително по-високо ниво на серумните триглицериди (TG) и VLDL при изследваните пациенти спрямо контролите. Учените също наблюдават значително по-ниски стойности на серумния HDL спрямо контролната група здрави пациенти и липса на съществена разлика в TG и LDL в двете изследвани групи. В проучването се доказва значителна положителна корелация между нивата на серума висфатин с TG и LDL, която е независим значим предиктор за сърдечносъдови събития. Сравнено с получените стойности на HDL се наблюдава отрицателна корелация, която с се приема за независим силен предиктор за ССЗ.

От проучванията до момента се демонстрира, че повишените стойности на висфатин може да се разглеждат като маркер на ендотелна дисфункция (ЕД) и прогнозиране честотата на сърдечносъдови заболявания при пациенти с ХБЗ (11). Kim et al. наблюдават ефекта на висфатин върху съдовия ендотел, който индуцира появата на възпалителни медиатори в култивирани човешки ендотелна клетки чрез NF-κB път (13). В допълнение към това биомаркерът подобрява съдовата пролиферация и съзряване на гладкомускулни клетки. От всичко обсъдено до момента се твърди, че той може да се разглежда като сурогатен маркер на ендотелната дисфункция при пациенти с ХБЗ (12). Тази теза се поддържа и от Axelsson et al., който наблюдава положителна връзка между висфатин и молекулата на адхезия на ендотелните клетки, която е маркер за ендотелна дисфункция (14).

В проучването на Bessa et al. се обсъждат възможните корелации между ново идентифициран адипоцитокин - висфатин и маркери на ендотелната дисфункция (ЕД), както и възпаление при египетските пациенти с ХБЗ (15). Доказва се, че серумните нива на висфатин са значително по-високи при пациентите с хро-

нично бъбречно заболяване спрямо контролната група здрави пациенти, като това корелира и положително със серумните ICAM-1 и VCAM-1 при пациентите. Тези резултати са в съгласие с констатациите направени от Axelsson et al. (14), и Malyszko et al. (16). Доказателството се дължи на факта, че неправилно функциониращата сигнализация на мастната тъкан се отразява върху повишение на стойностите на висфатин и може да влияе пряко на съдовия ендотел, причинявайки неговата дисфункция.

Изследванията на Bessa et al. (15) са подкрепени от Yilmaz et al. (18,26), които документират, че ендотелната функция се подобрява през първия месец след бъбречна трансплантация, като степента на подобрение е свързана с намаляване на циркулиращия висфатин. С оглед на тези резултати се препоръчва той да се разглежда като един обещаващ маркер на ЕД при пациенти с ХБЗ (17). В проучването се обсъжда още наличието на отрицателната корелация между серумния висфатин и скоростта на гломерулната филтрация (GFR) при пациенти с ХБЗ, като се предполага, че нивата на висфатин са повлияни от бъбречната функция. Дали повишените му стойности могат от своя страна самостоятелно да допринесат за прогресията на бъбречното увреждане, до момента не е известно.

В научния труд се обсъжда още, че серумният висфатин положително корелира със стойностите на възпалителните маркери IL-6 и CRP, но отрицателно със стойностите на серумния албумин при пациенти с ХБЗ. Това потвърждава тясната връзка на висфатин с възпалителния процес и хипоалбуминемията, която е описана и при Axelsson et al. и Malyszko et al. (14,7). В проучването на Kato et al. (19) се приемат тези предложения и при пациентите, провеждащи хемодиализа. Това демонстрира, че висфатинът може да повлияе както на възпалителен статус, така и на атеросклеротичните промени при тази група пациенти. Няма съмнение, че адипокин-управляващото възпаление играе ключова роля при ХБЗ.

При изследваните пациенти индексът на телесна маса (ИТМ) е в нормални граници, като при тези със затлъстяване са с висок ИТМ и се повлиява на серумния висфатин (21). Докладва се положителна връзка между високия ИТМ и риска за ХБЗ (22,23), като високият ИТМ се асо-

цира и с гломерулна хиперперфузия и хиперфилтрация, които от своя страна биха довели до бъбречно увреждане с протеинурия при гломерулопатия, свързана със затлъстяването (20,21). ИТМ се смята за често срещан, силен и потенциално модифицируем независим рисков фактор за ХБЗ (23). Затлъстяването е водещ и значим фактор за прогресивна загуба на бъбречната функция при пациенти с известно бъбречно заболяване (26).

Необходими са допълнителни проучвания на тази корелация, за да изследва по-подробно връзката на висфатина с гликемичното състояние, тъй като е известно, че инсулинът потиска ниво на висфатин. Друго обяснение за ниската стойност на кръвната захар може да бъде понижаващият глюкозата ефект на висфатин, както е предложено от Naz et al. (25). От друга страна, може да има и други фактори, които оказват влияние върху ниво на висфатин - промененият апетит на пациентите, състояние на хидратация. Времетраенето на диализата и адекватността ѝ също могат да окажат влияние върху нивата на висфатин при пациенти на хемодиализа поради намаления му клирънс (27).

Анемията, която се развива в още началният стадий на ХБЗ, е постоянно съпътстваща при пациенти до краен стадий на ХБЗ (27). В резултатите на Wahab et al. се открива значима отрицателна корелация между реналната анемия и стойностите на серумен висфатин. Тази връзка доведе до хипотезата, че висфатинът може да има ефект върху патогенезата на анемичния синдром при ХБЗ. Асоциация, която Orasan et al. (28) обсъждат, се състои в това, че приложение на L-карнитин при пациенти с ХБЗ на хемодиализа води до намаляване на висфатин и повлияване на ендотелната дисфункция, но не предизвиква промяна в нивото на хемоглобина, както се предполага от Kaygusuz et al. (29). Смята се, че високите нива на биомаркера могат да взаимодействат с компоненти на серумното желязо. Друго обяснение е, че серумният висфатин играе роля в нечувствителността към еритропоетин в допълнение към намаленото производство на рЕПО при пациентите с бъбречна недостатъчност (29).

По отношение на корелацията между серумния висфатин и липидния профил Wahab et al., също и Fathima et al. (10) откриват положи-

телна корелация между стойностите на серумния висфатин и серумни триглицериди (TG) сред пациентите с ХБЗ. По този начин още веднъж се потвърждава ключовата роля на висфатин при атеросклерозата, свързана с уремията.

В проучване на Carrero et al. (18,26), проведено сред пациенти с напреднала ХБЗ, се съобщава, че повишеният циркулиращ висфатин е свързан със загуба на апетит и намалена циркулация на аминокиселини и триацилглицероли. Анорексията е често срещано състояние сред пациентите с ХБЗ, като корелира с липсата на апетит. В проучването си авторите установяват, че високите стойности на висфатин се свързват с намален апетит, като той участва и в регулацията на хранителните навици. Carrero et al. (50) изследват стойностите на висфатин сред 246 пациента в стадий 5 на ХБЗ, започващи хемодиализно лечение. От получените резултати не се открива асоциация между нивата на серумен висфатин и индекса на телесна маса (ИТМ) или със стойностите на серумен лептин. В групата пациенти с влошен апетит нивата на висфатин са значително високи. Доказва се правопрпорционална корелационна връзка на висфатин с наличната анорексия при тази група пациенти и ниски стойности на серум албумин, холестерол и триглицериди, както и по-ниски нива на неесенциални серумни аминокиселини.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От данните, установени до момента, става ясно, че серумният висфатин може да бъде нов маркер за ендотелна дисфункция (ЕД), използван при пациенти с ХБЗ. Разкриват се възможните връзки между повишен висфатин и възпаление, ЕД и атеросклероза при тази група болни. И двете форми - вътре- и извънклетъчен висфатин, действат като регулатор на съдовата функция. Вътреклетъчната форма удължава живота на гладките мускулни клетки на съдовете чрез увеличаване на опосредстваното от SIRT-1 разграждане на p53. От друга страна, извънклетъчна изоформа - NAD-зависима, подобрява съдовите гладкомускулни клетки чрез пролиферация и съзряване, водещи до атеросклеротични промени. Оценка на други биохимични параметри за ендотелна дисфункция - като ендотелин-1, тромбомодулин, NO и Е-селектин, също могат да съдействат

в оценка степента на ендотелна дисфункция и атеросклероза. Предполага се, че колкото по-високо е нивото на висфатин, толкова по-напреднала е степента на ХБЗ. Повишеното ниво на висфатин се дължи или на хроничното възпаление, с което е свързано това заболяване, и/или на хипоксията като резултат от тубулната некроза, анемия и намален капилярен кръвоток. Следователно, с прогресия в степента на ХБЗ, нивата на висфатин сред тези пациенти най-често прогнозира повишената смъртност, причинена от сърдечносъдови събития. Висфатин може да се разглежда като нов маркер за ССЗ при пациенти с ХБЗ с оглед прогнозиране преждевременната атеросклероза и смъртност. Съществува хипотеза, че той може да играе важна роля при уремично-асоциираната атеросклероза, като връзката между него и ЕД е доказана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003;108:2154–69.
2. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1212–8.
3. Stam F, van Guldener C, Becker A, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:537–45.
4. Axelsson J, Stenvinkel P. Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:25–31.
5. Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:959–965.
6. Nüsken KD, Petrasch M, Rauh M, et al. Active visfatin is elevated in serum of maintenance haemodialysis patients and correlates inversely with circulating HDL cholesterol. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2832–2838.
7. Malyszko J, Malyszko S, Mysliwiec M. Visfatin, a new adipocytokine, is predominantly related to inflammation/endothelial damage in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2009; 41:150–153.
8. Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Caglar K, Eyileten T. Endothelial dysfunction in

- type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1621–1627.
9. Song HK, Lee MH, Kim BK, Park YG, Ko GJ, Kang YS, et al. Visfatin: a new player in mesangial cell physiology and diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295:1485–1494.
 10. S Syed Ali Fathima, N Sasivathanam, K Nirmala Devi, A Arshiya Begum, K Vanitha, N Santhi, Serum Visfatin - A Novel Marker of Chronic Kidney Disease.
 11. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178:1748-58.
 12. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, et al. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: New evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1231-6.
 13. Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappa B activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2008;1783:886-95
 14. Axelsson J, Witasp A, Carrero JJ, Qureshi AR, Suliman ME, Heimbürger O, et al. Circulating levels of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;49:237-44.
 15. Sahar S, Soha M. Hamdy , Raghda G. El-Sheikh, Serum visfatin as a non-traditional biomarker of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: An Egyptian study
 16. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure. *Adv Med Sci* 2008;53:32–6.
 17. Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1624–30.
 18. Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, Caglar K, Eyleten T, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? *Clin Transplant* 2009;23:241–8.
 19. Kato A, Odamaki M, Ishida J, Hishida A. Relationship between serum pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin and atherosclerotic parameters in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009;29:31–5.
 20. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2007; 67:796–800.
 21. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178:1748–58.
 22. Brentano F, Schorr O, Ospelt C, Stanczyk J, Gay RE, Gay S, et al. Pre-B cell colonyenhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. *Arthritis Rheum* 2007;56: 282
 23. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59:1498–1509.
 24. Nüsken KD, Petrasch M, Rauh M, et al. Reduced plasma visfatin in endstage renal disease is associated with reduced body fat mass and elevated serum insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: P01–P052.
 25. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Visfatin and endothelial function in dialyzed patients. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15:190–196.
 26. Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage?. *Clin Transplant* 2009; 23:241–248
 27. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006; 27:1174–1181.
 28. Orasan R, Awon R, Racasan S, Patiu M, Samasca G. Effects of l-carnitine on endothelial dysfunction, visfatin, oxidative stress, inflammation and anemia in hemodialysis patients. *Acta Endocrinologica (Buc)* 2011; VII:219–228.
 29. Kaygusuz I. Gumus II, Yilmaz S, Simavli S, Uysal S, Derbent A, et al. Serum levels of visfatin and possible interaction with iron parameters in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 75:203–209.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Петър Петров, д.м.
Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
9002 - Варна
тел. 0883 393818
email: petar_ppv@yahoo.com