

Uremický toxin indoxyl sulfát a možnost jeho ovlivnění dietou

Tomášová A., Tichá A., Zadák Z., Hyšpler R.

Ústav klinické biochemie a diagnostiky, UK, Lékařská fakulta v Hradci Králové
a Fakultní nemocnice Hradec Králové

SOUHRN

Indoxyl sulfát (IS) vzniká v organismu degradací z aminokyseliny tryptofanu obsaženého ve stravě. Ten se dostává jako součást reziduálního proteinu do tlustého střeva, kde je účinkem gastrointestinálních bakterií přeměněn na indol a následně vstřebán do krevního oběhu. V játrech poté dochází k enzymatické hydroxylaci a konverzi indolu na IS. Fyziologicky je IS vylučován močí – tubulární sekrecí a jeho sérová koncentrace je < 5,4 μmol/L. Jako uremický toxin, který je z 90 % vázaný na proteiny, je velmi těžko odstranitelný dialyzačními technikami. U pacientů s poškozenou funkcí ledvin dochází k akumulaci IS, což negativně ovlivňuje celý organismus, např. způsobuje progresi kardiovaskulárních onemocnění a stimuluje oxidační stres. Cílem studie bylo potvrdit spojitost mezi koncentrací IS a rychlostí katabolismu proteinů za využití predialyzační a postdialyzační koncentrace močoviny, a tudíž možnost ovlivnit koncentraci IS vhodnou dietou.

Typ studie: Monocentrická prospektivní otevřená kohortní studie byla provedena na 108 pacientech podstupujících dialyzační léčbu na Nefrologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Výsledky: Byl potvrzen pozitivní vliv reziduální diurézy na snížení hladin IS ($p=0,005$), u anurických pacientů je koncentrace IS 160,4 μmol/L (122,6; 200,5), zatímco u oligourických pacientů 124,6 μmol/L (98,7; 168,1). Dále byla nalezena korelace mezi rostoucím příjmem bílkovin ve stravě a vzrůstající koncentrací IS ($p=0,040$).

Závěr: Vhodná personalizovaná úprava složení diety při zachování potřebného příjmu proteinů by mohla vést ke snížení sérové koncentrace IS u těchto pacientů.

Klíčová slova: uremické toxiny, indoxyl sulfát, selhání ledvin, dialýza.

SUMMARY

Tomášová A., Tichá A., Zadák Z., Hyšpler R.: Uremic toxin indoxyl sulfate and its possible influence by diet

Indoxyl sulfate (IS) is produced in the body by degradation from the amino acid tryptophan contained in the diet. It reaches the large intestine as part of the residual protein, where it is converted into indole by the action of gastrointestinal bacteria and subsequently absorbed into the bloodstream. Enzymatic hydroxylation and conversion of indole to IS then occurs in the liver. Physiologically, IS is excreted in the urine - tubular secretion, and its serum concentration is <5.4 μmol/L. As a uremic toxin that is 90% protein bound, it is very difficult to remove by dialysis techniques. IS accumulates in patients with impaired kidney function, which negatively affects the entire organism, e.g. causes progression of cardiovascular diseases and stimulates oxidative stress. The aim of the study was to confirm the connection between the concentration of IS and the speed of protein catabolism using the predialysis and postdialysis concentration of urea and, therefore, the possibility of influencing the concentration of IS with a suitable diet.

Type of study: A monocentric prospective open cohort study was conducted on 108 patients undergoing dialysis treatment at the Nephrology Clinic of the Hradec Králové University Hospital.

Results: A positive effect of residual diuresis on the reduction of IS levels was confirmed ($p=0.005$), in anuric patients the concentration of IS is 160.4 μmol/L (122.6; 200.5), while in oligouric patients it is 124.6 μmol/L (98.7; 168.1). Furthermore, a correlation was found between increasing protein intake in the diet and increasing IS rate ($p=0.040$).

Conclusion: An appropriate personalized adjustment of the diet composition while maintaining the necessary protein intake would lead to a decrease in the serum concentration of IS in these patients.

Keywords: uremic toxins, indoxyl sulfate, kidney failure, dialysis

Úvod

Indoxyl sulfát (IS) je látka patřící mezi uremické toxiny (UT). Jako UT jsou označovány organické nebo anorganické látky, které se hromadí v tělních tekutinách při akutním a chronickém selhání ledvin (CKD), nebo také při porušené funkci ledvin [1]. Na základě fyzikálně chemických vlastností lze UT rozdělit do tří skupin [2]. První tvoří malé ve vodě rozpustné molekuly, jejichž molekulová hmotnost nepřesahuje 500 Da, jako je urea, kreatinin nebo oxaláty. Tyto látky je možné poměrně

snadno odstranit pomocí hemodialýzy. Do druhé skupiny spadají látky, jejichž molekulová hmotnost leží mezi 500 až 32 000 Da, jedná se např. o β2-mikroglobulin, parathormon a cystatin C [3, 4]. Odstraňování těchto látek je limitováno dialyzačními možnostmi a vyžaduje použití membrán s vyšším průtokem a dostatečně velkými póry. Třetí skupinu představují molekuly vázané na proteiny. Většina těchto látek má nízkou molekulovou hmotnost (do 500 Da) a jsou vázané zejména na albumin (molekulová hmotnost 66 500 Da). Tyto sloučeniny jsou velmi obtížně odstranitelné dostupnými

dialyzačními technikami (3, 4). IS patří do třetí skupiny, jeho molekulová hmotnost je 213 g/mol, volná frakce představuje zhruba 10 % z celkového množství, zbytek je vázaný na proteiny. Prvně byl izolován v roce 1911 Obermayerem a Poppem, kteří prokázali jeho vysokou koncentraci u pacientů s onemocněním ledvin [5]. IS vzniká z aminokyseliny L-tryptofanu obsaženého ve stravě. Tryptofan se dostává ve formě reziduálního proteinu do tlustého střeva, kde je účinkem gastrointestinálních bakterií obsahujících tryptofanázu, jako je např. *Clostridium sporogenes* nebo *Escherichia coli*, přeměněn na indol [6]. Následuje vstřebání indolu ze střeva do krevního oběhu. V játrech je indol enzymaticky hydroxylován na indoxyl a následně dochází k jeho konverzi účinkem sulfotransferáz na IS [7, 8]. Za fyziologického stavu je IS vyloučen z těla močí. Vzhledem k vazbě IS na bílkoviny nemůže docházet v ledvinách k jeho exkreci glomerulární filtrací, ale probíhá pomocí sekrece proximálními tubulárními buňkami. Tubulární sekrece je umožněna díky dvěma druhům transportérů. Jedním z nich jsou transportéry organických aniontů (OAT1, OAT3), které se nachází na bazolaterální straně a zajišťují transport IS přes buňku. Druhým jsou transportéry typu ABCG2 (ATP-binding cassette super-family G member 2), které umožňují vyloučení IS na apikální straně [9, 10]. Eliminace IS z organismu nemusí probíhat pouze ledvinami, podle posledních studií by mohlo docházet k částečnému vylučování IS i pomocí tenkého střeva, jelikož enterocyty také exprimují transportér ABCG2 [9].

V případě porušené funkce ledvin dochází k akumulaci IS v organismu, a to již od stadia CKD3, kdy klesá vylučovací schopnost ledvin pod 1 mL/s/1,73 m² [11]. Nahromaděný IS může vykazovat renální toxické účinky jako přímé poškození struktury ledvin a tím i jejich fyziologické funkce včetně renální fibrózy. Může ale vykazovat i nerenální toxické účinky, a to kardiovaskulární poškození, srdeční fibrózu, imunitní dysfunkci, minerální a kostní poruchy a také stimuluje oxidační stres [12, 13]. Právě prozánětlivé a prooxidační účinky IS přispívají k rozvoji kardiovaskulárních poruch jako je zvýšené riziko arytmií, ateroskleróza nebo městnavé srdeční selhání. Kardiovaskulární onemocnění jsou stále hlavní příčinou mortality dialyzovaných pacientů [14]. Odstranění IS současnými dialyzačními technikami, ať už hemodialýzou, nebo hemodiafiltrací je vzhledem k jeho vazbě na bílkoviny náročné a vždy pouze částečné, což má za následek vysoký výskyt kardiovaskulárních komplikací, které omezují dlouhodobé přežití dialyzovaných pacientů [14]. Clearance IS prostřednictvím dialýzy se pohybuje mezi 25-30 mL/min, zatímco clearance močovininy přesahuje 200 mL/min [15]. Eliminace IS dialyzačními technikami je velmi nízká, a proto mají pacienti s renálním deficitem vyšší koncentraci IS v séru. Sérová koncentrace IS je fyziologicky velmi nízká v řádů jednotek μmol/L [16, 17]. Pacienti s CKD vykazují i stonásobně vyšší koncentraci IS, a to až 500 μmol/L [16, 17]. Podle Evropské pracovní skupiny pro uremické toxiny (EUTOX) je IS látka dosahující nejvyššího nárůstu koncentrace při poškozené funkci ledvin ve srovnání se zdravými jedinci.

Jak je uvedeno výše, hladiny IS v séru pacientů

s CKD mohou být ovlivněny několika faktory. Některé z nich mohou mít souvislost s trávicím traktem, resp. s druhem gastrointestinální mikrobioty a aktivitou některých transportérů, např. ABC, mezi které spadá i transportér ABCG2 anebo množstvím nestrávených proteinů vstupujících do tlustého střeva [18]. Bylo prokázáno, že sérové hladiny IS u jedinců s vegetariánským stravováním jsou nižší, pravděpodobně z důvodu menšího množství reziduálního proteinu, který se dostane do tlustého střeva. Zároveň u vegetariánů dochází, vzhledem k většímu množství vlákniny a rostlinných polyfenolů obsažených ve stravě, ke změně složení ve střevním mikrobiomu, resp. dochází ke zvýšení populace bakterií mléčného kvašení, např. *Ruminococcus* a *Lactobacillus* a k redukci hnilobných bakterií jako je *Enterococcus* [19]. Denní příjem bílkovin u pacientů podstupujících dialyzační terapii by měl být zhruba 1,2 g/kg tělesné hmotnosti vzhledem ke zvýšeným ztrátám během léčby a zvýšenému sekundárnímu katabolismu [18]. Příjem bílkovin v potravě je možné odhadnout pomocí rychlosti katabolismu proteinů (PCRn), kterou lze vypočítat dle Garreda a to pomocí sérové koncentrace močovininy mezi dialyzačními sezeními (tzn. po dialýze a před následující dialýzou) a normalizované dialyzační dávky (Kt/V) [20]. Močovina je majoritním katabolitem bílkovin, z tohoto důvodu je PCRn široce doporučováno k hodnocení dietního příjmu proteinů a jejich dostatku dle potřeb daného pacienta. Nízký příjem proteinů, resp. markery nedostatečného příjmu bílkovin jsou spojeny s celou řadou nepříznivých následků až úmrtí [21]. Proto je u těchto pacientů důležité sledovat příjem bílkovin spolu s dalšími opatřeními výživy.

Metodika

Pacienti a design studie

Byla provedena monocentrická prospektivní otevřená kohortní studie. Všechny postupy a vyšetření byly schváleny Etickou komisí Fakultní nemocnice Hradec Králové (ref. číslo: 201811 S16P, 201910 I71P) podle Helsinské deklarace (červen 1964 a jejich pozdějších novel). Studovanou skupinu tvořilo 108 pacientů podstupujících dialyzační léčbu-hemodialýzu (40 probandů) nebo hemodiafiltraci (68 probandů), na Nefrologické klinice ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Ve studovaném souboru bylo 41 žen a 67 mužů, průměrný věk skupiny byl 67,3±12,3 let. Medián délky dialyzační terapie byl 9,8 let (5,2; 13,4), kdy maximum představovalo 33,3 let. V souboru mělo 37 pacientů diagnostikovaný diabetes mellitus. Tento soubor byl dále rozdělen na dva podsoubory. První z nich tvořilo 26 anurických pacientů s diurézou ≤200 mL/24 hodin, druhou představovalo 82 oligourických pacientů, jejichž diuréza se pohybovala mezi 200-400 mL/24 hodin.

V podsouboru anurických pacientů bylo 9 žen a 17 mužů, hemodiafiltrační léčbu podstupovalo 24 pacientů, dva pacienti byli léčeni hemodialýzou. Průměrný věk anurických pacientů byl 66,7±10,5 let, diabetes mellitus byl diagnostikován u 25 z nich. Podskupinu oligourických probandů tvořilo 32 žen a 50 mužů, kdy 44 pa-

cientů podstupovalo hemodiafiltrační terapii a 38 bylo léčeno hemodialýzou. Průměrný věk této podskupiny byl 67,4±13,2 let. V podskupině oligourických pacientů trpělo diabetem 1. typu 12 jedinců.

V rámci měsíčních kontrol (před první dialýzou v měsíci) byly těmto pacientům odebrány vzorky krve ze zavedené hemodialyzační jehly před podáním heparinu. U pacientů s centrálním žilním katetrem byla nejprve odsáta antikoagulační zátka katetru, následně byl katetr propláchnut třikrát 5 mL fyziologického roztoku metodou start-stop z 20 mL stříkačky. Fyziologický roztok byl odsán a poté byl odebrán vzorek krve, ve které byly stanoveny hladiny IS a močoviny. Množství močoviny vytvořené mezi dialýzami posloužilo jako odraz příjmu bílkovin ve stravě, a tedy k určení PCRn [20, 22].

$$\text{PCRn [g/kg/den]} = (0,0136 \times F) + 0,251$$

kde:

$F = Kt/V \times [(\text{predialyzační BUN} + \text{postdialyzační BUN}):2]$
 BUN (blood urea nitrogen) – azotémie (mmol/L)
 Kt/V – hodnoty kalkulované dialyzačním systémem [bezrozměrné číslo].

Analytické metody

Močovina v séru byla měřena na přístroji Cobas 8000 (Roche AG, Basel, Switzerland). Referenční rozmezí pro močovinu je 2,8 - 8,1 mmol/L. PCRn by se mělo u pacientů podstupujících dialyzační léčbu pohybovat mezi 1,0-1,2 g/kg/den. Predialyzační koncentrace IS v séru byla měřena chromatograficky s elektrochemickou detekcí (UltiMate 3000 Series, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Před vlastním stanovením IS probíhala příprava vzorků, kdy bylo k 350 µL séra přidáno 350 µL redestilované vody a 700 µL 7% kyseliny chloristé, která způsobila deproteinaci vzorku a uvolnění veškerého vázaného IS do volné formy. Po zamíchání na vortexu a následně inkubaci 5 min. při 24 °C, byla provedena centrifugace (10 min., 10 000 g, 4 °C), odebraný supernatant je připravený k analýze [23]. Nástřik vzorku byl 10 µL. Analýza byla provedena na koloně Kinetex XB-C18 (100 x 4,6 mm, 5 µm) při průtoku 0,3 mL/min. Mobilní fáze byla tvořena z 85 % fosfátovým pufrům (0,025 mol/L, pH 4,2, obsahujícího dihydrogenfosforečnan sodný, 1-oktansulfonát sodný a kyselinu ethylendiamintetraoctovou) a z 15 % metanolem. Fosfátový pufr byl připraven smícháním

50 mL zásobního roztoku (70,0 g monohydrátu dihydrogen fosforečnanu sodného, 0,5 g kyseliny ethylendiamintetraoctové a 3,0 g 1-oktansulfonát sodného rozpuštěno v 1000 mL ultračisté vody) s 950 mL ultračisté vody. Napětí na detektoru bylo nastaveno na +400 mV. V izokratickém režimu byl IS eluován v 5,5 minutě [23]. Na základě dostupné literatury je fyziologická koncentrace IS <5,4 µmol/L [16].

Statistická analýza

Získaná data byla statisticky zpracována pomocí software SigmaPlot verze 14.5 (Systat Software Inc., US). Získaná data jsou prezentována jako medián (1.; 3. kvartil) v případě nenormálního rozložení dat a jako průměr ± směrodatná odchylka u normálního rozložení dat. Statistický rozdíl mezi skupinami byl testován pomocí Mann-Whitney rank-sum test a $p \leq 0,05$ je považováno za statisticky významné. Korelace parametrů byla testována pomocí Pearsonova korelačního koeficientu.

Výsledky

Data popisující studovaný soubor a obě podskupiny, naměřené hodnoty urey, IS a také PCRn jsou uvedena v Tabulce 1. IBW je optimální tělesná hmotnost jedná se o hmotnost po dialyzačním zákroku, kterou pacient toleruje bez hypotenze a zároveň nemá známky převodnění, BSA je plocha tělesného povrchu.

Byl prokázán statisticky významný rozdíl v koncentraci IS mezi oligourickými a anurickými pacienty, $p=0,005$ (obr. 1). Mezi anurickými a oligourickými pacienty nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v azotémii, $p=0,068$, 95 % CI (0,901; 5,497). Koncentrace močoviny před a po dialýze byla použita ke stanovení PCRn. Byla nalezena statisticky významná korelace mezi PCRn a koncentrací IS v celé skupině pacientů (viz obr. 2, $p=0,040$, 95 % CI (0,0095; 0,3747), $r=0,885$). V hodnotách PCRn mezi oligourickými a anurickými pacienty nebyl prokázán statisticky významný rozdíl. Také byl proveden Chí kvadrát test mezi podskupinou anurických a oligourických pacientů léčených hemodialýzou a hemodiafiltrací, kdy byl prokázán statisticky významný rozdíl v těchto proporcích mezi oběma podskupinami, $p<0,001$.

Table 1. Descriptive statistics of the studied group, subgroup of anuric and oligouric patients.

	All p.	Anuric p.	Oligouric p.
IBW (kg)	78.9±16.5	85.0±18.7	77.0±15.4
BMI (kg/m ²)	28.8±5.4	30.6±5.2	28.2±5.3
BSA (m ²)	1.92±0.2	1.99±0.2	1.90±0.2
IS (µmol/L)	128.4 (103.0; 184.7)	160.4 (122.6; 200.5)	124.6 (98.7; 168.1)
UREA predialysis (mmol/L)	21.0 (17.1; 23.5)	18.0 (14.9; 21.6)	21.5 (18.2; 24.1)
UREA postdialysis (mmol/L)	5.1 (4.1; 6.5)	5.0 (4.0; 6.5)	5.2 (4.3; 6.5)
PCRn (g/kg/day)	1.07 (0.93; 1.20)	1.1 (0.87; 1.24)	1.06 (0.93; 1.20)

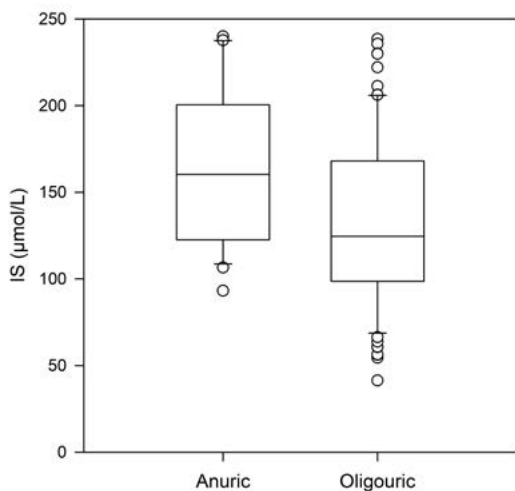


Fig. 1: Comparison of indoxyl sulfate concentration between anuric and oligouric patients ($p=0.005$).

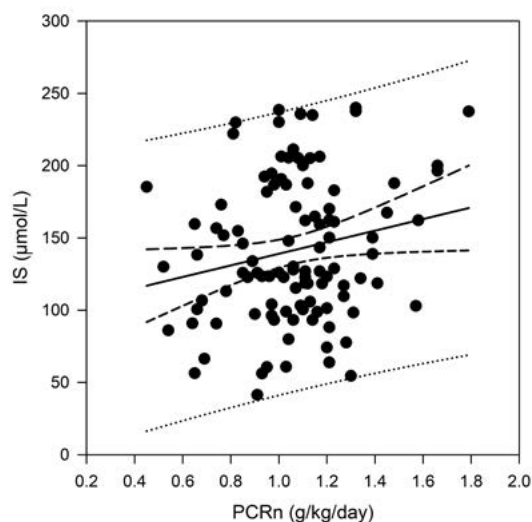


Fig. 2: Correlation between indoxyl sulfate and protein catabolic rate in all patients ($p=0.040$).

Diskuse

Tato studie ukazuje vztah mezi odhadem příjmu proteinů pacientů léčených terapií náhrady ledvin, koncentrací IS a reziduální diurézou. Do studie bylo zařazeno 108 pacientů z Nefrologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Ve sledovaném souboru pacientů byla stanovena koncentrace IS 128,4 $\mu\text{mol/L}$ (103,0; 184,7) s minimem 41,4 $\mu\text{mol/L}$ a maximem 240 $\mu\text{mol/L}$. Naměřené koncentrace IS se shodují s dostupnou literaturou, kdy podle Lekawanvijit a kol. se koncentrace IS pohybuje u pacientů se selháním ledvin v rozmezí 40 až 494 $\mu\text{mol/L}$ a již Nikawa a kol. uvedl, že se IS hromadí v séru hemodialyzovaných pacientů v důsledku renální dysfunkce nebo jeho nedostatečného odstraňování dialyzačními technikami [24, 25]. Z našich výsledků je dále zřejmé, že distribuce IS ve studovaném souboru pacientů vykazuje významný rozptyl, z čehož vyplývá, že koncentrace IS není závislá pouze na chybějící renální eliminaci, ale také na dalších faktorech, kterými mohou být zbytková diuréza, stravovací návyky včetně složení stravy a příjmu bílkovin, ale také stav mikroflóry tlustého střeva [26]. Byl prokázán statisticky významný rozdíl v koncentraci IS mezi oligourickými a anurickými pacienty, viz Tabulka 1. Obdobně jako Hyšpler a kol. jsme prokázali, že důvodem významně nižší koncentrace IS u oligourických pacientů je pravděpodobně reziduální diuréza [27]. Proto je strategií dialyzačních středisek co nejdéle udržení zbytkové diurézy, aby docházelo alespoň k částečnému odstraňování IS a jemu podobných látek ledvinami, resp. tubulární sekrecí.

Byly stanoveny predialyzační a postdialyzační koncentrace močoviny u všech studovaných pacientů, které posloužily jako odraz příjmu bílkovin ve stravě a byly použity k výpočtu PCRn. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v predialyzační koncentraci močoviny mezi oligourickými a anurickými pacienty: Zároveň v obou těchto podskupinách dosahovala koncentrace močoviny před dialýzou přibližně čtyřnásobku fyziologické koncentrace. Dialyzační zákrok vedl ke snížení močoviny v celé skupině studovaných

pacientů bez ohledu na použitou dialyzační techniku. U 10 % pacientů byla urea po dialýze nad horní referenční mezí uvedenou výše s maximem 12,7 mmol/L. Srovnání sérové koncentrace IS a PCRn prokázalo statisticky významnou korelaci mezi těmito dvěma parametry. Na základě toho je možné uvažovat o tom, že zvýšený příjem bílkovin u pacientů podstupujících dialyzační léčbu, který je nutný pro kompenzaci ztrát bílkovin a aminokyselin během dialýzy, pravděpodobně přispívá k vyšší koncentraci IS. Mezi limitace této studie patří nepřesnost odhadu rychlosti katabolismu proteinů parametrem PCRn. Nepřesnost do tohoto odhadu vnáší neznámá reziduální clearance urey selhávajících ledvin v průběhu dialyzačního sezení, která způsobuje podhodnocení výsledného odhadu. Vzorce využívané na našem pracovišti [20] jsou dobře korelovány s jednopoolovým modelem distribuce močoviny, avšak podle recentních poznatků jednopoolový model hodnotu PCRn nadhodnocuje oproti skutečnosti (přibližně o 5-10 %). Jedná se však o odchylku systematickou, která má minimální vliv na zjištěné korelace. Parametr PCRn rovněž nepostihuje tzv. reziduální protein, tedy ten, který unikne digesci v tenkém střevě a dosáhne tlustého střeva, kde podlehne bakteriální degradaci. Množství tohoto reziduálního proteinu je výrazně ovlivněno původem dietní bílkoviny i kuchyňskou úpravou potravin. Přesto však lze říci, že množství reziduální bílkoviny v tlustém střevě koreluje s příjmem bílkoviny v dietě. Existuje však řada dalších faktorů ovlivňujících putrefakci bílkovin a aminokyselin v tlustém střevě. Jedná se o koncentraci močoviny ve střevních šťávách (nepochybně vyšší u pacientů se selháním ledvin proti zdravé populaci), z toho plynoucí změny v mikroflóře tlustého střeva a pominout nelze ani vliv dalších složek diety, např. rozpustné vlákniny. Tyto vedlejší složky stravy změní složení a kvantitativní zastoupení jednotlivých typů bakterií ve střevní mikrobiotě, kdy lze očekávat kvantitativní změnu v putrefakčních procesech. Pominout nelze ani známý hereditární vliv na strukturu střevní mikrobioty, jehož příčina není přesvědčivě prozkoumána. Výsledky této studie ukazují, že rozšíření dietních konzultací o možný vliv

nadměrného přísunu bílkovin na vysokou koncentraci IS v krvi by mohlo být přínosné k prevenci komplikací hemodialyzační léčby.

Závěr

Reziduální renální funkce umožňuje významně snížit koncentraci IS u dialyzovaných pacientů, a proto je snaha o její co nejdelší udržení. Koncentrace IS se zvyšuje úměrně s příjmem bílkovin v potravě, čemuž nasvědčuje i provedená analýza PCRn. Pozitivní korelace mezi IS a příjmem bílkovin by mohla být alespoň částečně ovlivněna stravovacími návyky – složením stravy. Modifikace dietních opatření v závislosti na potřebách konkrétního jedince může být významné pro snížení koncentrace IS v krvi.

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Tato studie byla podpořena výzkumnými projekty TAČR TJ04000280 a MZ ČR-RVO (FNHK, 00179906)

Do redakce došlo 23.4.2024

Adresa pro korespondenci:

Ing. Adéla Tomášová

Ústav klinické biochemie a diagnostiky

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové-Nový Hradec Králové

tel: +420 495 833 442

e-mail: adela.tomasova@fnhk.cz

Literatura

1. **Wang, W., Liu, X., Wang, W., Li, J., Li, Y., Li, L. et al.** The effects of indoxyl sulfate on human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Cell Physiol. Biochem.* 2016, 38, s. 401-414. [odkaz]
2. **Glasscock, R.J., Massry, S.G.** Chapter 6 - Uremic toxins: an integrated overview of classification and pathobiology. In Kopple, J.D et al. Nutritional Management of Renal Disease. Fourth Edition. *Academic Press.* 2022, s. 77-89. [odkaz]
3. **Rosner, M.H., Reis, T., Husain-Syed, F., Vanholder, R., Hutchison, C., Steinvinkel, P. et al.** Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure. *Clin. J Am. Soc. Nephrol.* 2021, 16, s. 1918-1928. [odkaz]
4. **Meert, N., Beerenhout, C., Schepers, E., Glorieux, G., Kooman, J., Vanholder, R.** Evolution of protein-bound uraemic solutes during predilution haemofiltration. *J Nephrol.* 2009, 22, s. 352-357. [odkaz]
5. **Schreiner, G.E., Maher, J.F.** Uremia: biochemistry, pathology and treatment placed. *USA, Illinois, Springfield,* 1961. [odkaz]
6. **Sallée, M., Dou, L., Cerini, C., Poitevin, S., Brunet, P., Burtet, S.** The aryl hydrocarbon receptor – activating effect of uremic toxins from tryptophan metabolism: a new concept to understand cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2014, 6, s. 934-949. [odkaz]
7. **Banoglu, E., Jha, G.G., King, R.S.** Hepatic microsomal metabolism of indole to indoxyl, a precursor of indoxyl sulfate. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2001, 26, s. 235-240. [odkaz]
8. **Lin, C.J., Liou, T.C., Pan, C.F. et al.** The role of liver in determining serum colon-derived uremic solutes. *PLoS One.* 2015, 10, e0134590. [odkaz]
9. **Nigam, S.K., Bhatnagar, V.** The systems biology of uric acid transporters: the role of remote sensing and signaling. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2018, 27, s. 305-313. [odkaz]
10. **Mutsaers, H.A., van den Heuvel, L.P., Ringens, L.H. et al.** Uremic toxins inhibit transport by breast cancer resistance protein and multidrug resistance protein 4 at clinically relevant concentrations. *PLoS One.* 2011, 6, e18438. doi: 10.1371/journal.pone.0018438. [odkaz]
11. **Enomoto, A., Takeda, M., Tojo, A. et al.** Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity. *J Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, s. 1711-1720. [odkaz]
12. **Neiryneck, N., Vanholder, R., Schepers, E., Eloit, S., Pletinck, A., Glorieux, G.** An update on uremic toxins. *Int. Urol. Nephrol.,* 2013, 45, s. 139-150. [odkaz]
13. **Tan, X., Cao, X., Zou, J., Shen, B., Zhang, X., Liu, Z. et al.** Indoxyl sulfate, a valuable biomarker in chronic kidney disease and dialysis. *Hemodial. Int.* 2017, 21, s. 161-167. [odkaz]
14. **Valkenburg, S., Glorieux, G., Vanholder, R.** Uremic Toxins and Cardiovascular System. *Cardiol. Clin.,* 2021, 39, s. 307-318. [odkaz]
15. **Martinez, A.W., Recht, N.S., Hostetter, T.H. et al.** Removal of P-cresol sulfate by hemodialysis. *J Am. Soc. Nephrol.,* 2005, 16, s. 3430-3436. [odkaz]
16. **Tumlin, J.A., Costanzo, M.R., Chawla, L.S. et al.** Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib. Nephrol.,* 2013, 182, s. 158-173. [odkaz]
17. **Vanholder, R., De Smet, R., Glorieux, G. et al.** Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.,* 2003, 63, s. 1934-1943. [odkaz]
18. **Kopple, J.D.** The National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for dietary protein intake for chronic dialysis patients. *Am. J Kidney Dis.,* 2001, 38, s. 68-73. [odkaz]
19. **Tomova, A., Bukovsky, I., Rembert, E. et al.** The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front. Nutr.,* 2019, 6, s. 47. [odkaz]
20. **Garred, L.J., Barichello, D.L., Canaud, B.C., McCready, W.G.** Simple equations for protein catabolic rate determination from pre-dialysis and post dialysis blood urea nitrogen. *ASAIO Journal,* 1995, 41, s. 889-895. [odkaz]
21. **Wajeh, Y.Q., Schwab, S.J., Taylor, E.N.** Protein intake in patients on maintenance hemodialysis. [odkaz]
22. **Marzocco, S., Dal Piaz, F., Di Micco, L., Torraca, S., Sirico, M.L., Tartaglia, D. et al.** Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. *Boold Purif.,* 2013 35, s. 196-201. [odkaz]
23. **Lagana, A., Liberi, A., Morgia, C., Tarola, A.M.** Determination of indican and tryptophan in normal and uraemic patients by high-performance liquid chromatography with a new electrochemical detector. *J Chromatogr.,* 1986, 378, s. 85-93. [odkaz]
24. **Lekawanvijit, S., Kompa, AR., Wang, BH. et al.** Cardiorenal syndrome: the emerging role of protein-bound uremic toxins. *Circ. Res.,* 2012, 111, s. 1470-1483. [odkaz]
25. **Niwa, T., Takeda, N., Tatematsu, A., Maeda, K.** Accumulation of indoxyl sulfate, an inhibitor of drug-binding, in uremic serum as demonstrated by internal-surface reversed-phase liquid chromatography. *Clin. Chem.,* 1988, 34, s. 2264-2267. [odkaz]

26. **Kandouz, S., Mohamed, AS., Zheng, Y., Sandeman, S., Davenport, A.** Reduced protein bound uremic toxins in vegetarian kidney failure patients treated by hemodiafiltration. *Hemodial. Int.*, 2016, 20, s. 610–617. [\[odkaz\]](#)
27. **Hyšpler, R., Tichá, A., Šafránek, R., Moučka, P., et al.** Indoxyl Sulfate Elimination in Renal Replacement Therapy: Influence of Citrate-versus Acetate-Buffering Component during Bicarbonate Dialysis. *Dis. Markers*, 2018,15, s. 1-7. [\[odkaz\]](#)