

Dlouhodobé zvýšení chuti k jídlu u malnutričních dialyzovaných pacientů při denním podávání ghreluinu

Ashby DR, Ford HE, Wynne KJ, et al. Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney Int* 2009;76:199–206.

Malnutrice je častou komplikací u pacientů v dialyzačním programu a velmi významně ovlivňuje jejich dlouhodobou prognózu. Její účinná léčba by tak měla významně zlepšit morbiditu a mortalitu. Z recentní multicentrické studie však vyplývá, že enterální či parenterální výživa nemají dlouhodobý efekt, a jsou navíc často provázeny poklesem chuti k jídlu. Výsledný příjem energie je tak stejný, či dokonce nižší (Cano et al., 2007).

Ve dvojité slepé randomizované zkřížené (cross-over) komentované studii autoři analyzovali vliv subkutánně podávaného hormonu ghreluinu (regulujícího chuť k jídlu svým působením v hypothalamu) skupině 12 malnutričních dlouhodobě dialyzovaných pacientů. Vedle chuti k jídlu a kontrolovaného příjmu energie v potravě autoři sledovali i bezprostřední účinek na krevní tlak. Studie byla pozoruhodná tím, že účinek podávaného ghreluinu přetrvával delší dobu a nebyl vázán pouze na jednorázové denní podání. Výdej energie při monitoraci se nezměnil, a nemocní tak zůstávali v pozitivní energetické bilanci, což vede k přírůstku tělesné hmotnosti. K vyloučení placebo efektu byl každý pacient sám sobě kontrolou (cross-over). Nemocní byli vybráni z velkých dialyzačních center v Londýně a okolí, byli ve věku 18–75 let, bez závažných klinických problémů (těžká infekce, kardiální selhání, malignita apod.), avšak s prokazatelnými známkami malnutrice hodnocenými jako nejméně dvě pozitivní z celkově uvedených šesti hodnot: nejasný váhový úbytek větší než 5 % v posledních šesti měsících, koncentrace albuminu v séru < 35 g/l, koncentrace celkového cholesterolu (bez léčby) < 4,5 mmol/l, BMI < 20 kg/m², nutričně-metabolické skóre (subjective global assesment score) < 6, celková vazebná kapacita Fe < 45 %.

Nejprve byli vybráni, ale dosud definitivně nezařazení pacienti (celkem 25) podrobeni periodě screeningu, ve které se měli naučit sami si aplikovat s.c. injekce a vést nutriční deník. To úspěšně zvládlo 12 nemocných, kteří byli následně zařazeni do vlastní studie a randomizovaně obdrželi kód, zda zahajují podáváním ghreluinu či fyziologického roztoku. Aplikace pokračovala po osm dnů, pak následovala týdenní perioda „wash-out“ a změna v podávání fyziologického roztoku či ghreluinu. Ghrelin byl podáván v dávce 12 µg/kg jednu hodinu před jídlem s vyloučením periody

bezprostředně před dialýzou. Ve studii bylo devět nemocných léčených hemodialýzou (HD) a tři pacienti na peritoneální dialýze (CAPD). Hemodialýza byla prováděna klasicky třikrát týdně 4 h při použití standardních dialyzátorů. Během studie nebyl měněn dialyzační režim ani suchá hmotnost. Kt/V se pohybovalo v rozmezí 1,41–2,73. U nemocných na peritoneální dialýze byl režim během studie též neměnný, objemy vyměňovaných roztoků činily 2 litry a sledované období trvalo 3 h po poslední výměně obsahující 1,36% glukózu či icodextrin. Krevní tlak byl měřen první hodinu po aplikaci ghreluinu či fyziologického roztoku. Složení stravy a další metabolické výpočty byly připraveny v programu Dietplan 5. Výdej energie byl sledován a měřen monitorací srdečního pulsu a pohybové aktivity (Actiheard pulse and Motion monitor).

Primárním cílem studie bylo sledování spontánního příjmu energie dle dietní sestavy 1.–8. den při podávání ghreluinu či fyziologického roztoku. Denní příjmy energie byly již v prvním dnu podávání významně vyšší po aplikaci ghreluinu, ve srovnání s fyziologickým roztokem ($p < 0,001$). Spontánní příjem energie byl v celé skupině v průměru o 20,3 % vyšší (90% interval spolehlivosti). Na konci podávání, tj. osmý den, byl spontánní příjem energie po ghreluinu ještě vyšší a činil 24,6 % ($p < 0,001$).

Po aplikaci ghreluinu se jeho plazmatické koncentrace zvýšila v průměru osmkrát, zatímco hodnota aktivního acyl ghreluinu až 80krát. Acyl ghrelin byl rychle metabolizován ve srovnání s koncentrací celkového ghreluinu, která zůstávala zvýšena během celého monitorovaného období. Současně se významně zvýšila plazmatická koncentrace růstového hormonu, a nebylo zaznamenáno jeho reaktivní snížení po denním podávání ghreluinu na konci studie. Nebyly zaznamenány změny v hodnotách IGF-1, TNFα, IL-3, CRP a albuminu. Bazální plazmatická koncentrace leptinu byla vyšší a během studie zůstala nezměněna.

Změny v příjmu energie jsou často kompenzovány i změnou v jejím výdeji, aby byla zachována energetická homeostáza. Během této studie však zvýšený příjem energie nebyl spojen s jejím zvýšeným výdejem.

Zajímavým vedlejším nálezem bylo zjištění poklesu systolického a diastolického krevního tlaku 60 min po aplikaci ghreluinu. Pokles činil v průměru 10,4 mm Hg u systolického TK a 4,7 mm Hg u diastolického TK ($p < 0,03$ – $0,018$). Ve studii bylo významné i to, že byl zaznamenán minimální výskyt nežádoucích účinků (většinou GI symptomatologie) a žádný nemocný nemusel studii předčasně ukončit. Pokles TK byl přechodný a nemusela se upravovat předchozí léčba. Nebyl zaznamenán významný rozdíl v hodnotách glykémie na lačno a postprandiálně při aplikaci ghreluinu či fyziologického roztoku. Nebyly zaznamenány ani rozdíly v koncentracích glukózy a inzulínu v 30minutovém intervalu po podání ghreluinu. V závěru studie nebyly hodnoceny změny jednotlivých tělesných kompartmentů vzhledem k možnosti interference volumových změn při dialýze.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Anorexie je definována jako ztráta chuti k jídlu. Vede k redukcii příjmu energie a bílkovin, a významně se tak podílí na rozvoji časně kachexie u nemocných se selháním funkce ledvin (ESRD). Anorexie a kachexie jsou spojeny s častou hospitalizací, zhoršením kvality života a zvýšením rizika morbidit a mortality.

Není tedy pochyb o tom, že jde o velmi aktuální téma, zvláště při narůstající prevalenci starých a komplikovaných nemocných v chronickém dialyzačním léčení.

Mechanismus kachexie u nemocných v ESRD je komplikovaný a nebyl dosud plně objasněn. Klinické a experimentální léčebné strategie léčby anorexie zahrnují chuťová stimulantia (např. megestrol acetát), intradialyzační parentální nutriční, významnou fyzickou aktivitu, inhibitory ubiquitin-proteosomové aktivity (např. bortezomid) a korekci metabolické acidózy.

V poslední době je pozornost soustředěna též na podávání ghrelinu a jeho analog. Ghrelin byl poprvé popsán Kojimou a spol. v roce 1999 jako peptid o 28 aminokyselinách, který stimuluje uvolňování růstového hormonu (GH) z hypofýzy. Ghrelin je primárně uvolňován především v žaludku a degradován v ledvinách. Uvolňování GH je závislé na dávce ghrelinu.

Ghrelin se vyskytuje v cirkulaci jako acyl ghrelin (cca 10 %), který stimuluje příjem potravy, a des-acyl ghrelin, který naopak indukuje negativní energetickou bilanci. Předchozí nálezy zvýšených hladin ghrelinu u nemocných s ESRD byly nepochybně dány zvýšenými hodnotami des-acyl ghrelinu, které tak paradoxně mohly přispět k rozvoji anorexie.

Ve studii bylo ukázáno, že s.c. podání ghrelinu vedoucí ke zvýšení acyl ghrelinu mělo pozitivní účinek na příjem energie v potravě. Pro nejednoduchost průkazu takového účinku v klinické studii se autoři snažili eliminovat malý počet jedinců metodikou dvojité slepé randomizované cross-over studie. Potvrdili i svoje předchozí publikované nálezy v experimentu, že regulace příjmu energie v potravě je dlouhodobě ovlivňována leptinem a inzulinem, zatímco ghrelin má bezprostřední a krátkodobý účinek. Leptin snižuje chuť k jídlu částečně ovlivněním neuropeptidu Y a dalších orexigenních peptidů, které stimulují area n. arcuatum hypothalamu, a ovlivňují tak produkci anorexigenních melankortinů. Účinek ghrelinu v hypothalamu je antagonistický k leptinu. Je zřejmé, že ghrelin může hrát významnou roli v metabolické bilanci a zvýšení příjmu energie aktivací GH dependentních i independentních drah.

Otázkou zůstává, zda zvýšený příjem energie po podání ghrelinu zvyšuje tělesnou hmotnost ve formě depotního tuku, či zda dojde i ke zvýšení objemu svalové hmoty. MR studie in vitro prokazují v humánních studiích spíše stimulaci adipogeneze. Nelze však vyloučit, že při současném zvýšení svalové aktivity nemůže dojít i k nárůstu svalové hmoty. Tato otázka ve studii ani v současné literatuře zodpovězena dosud není.

Velmi významným výsledkem však bylo zjištění, že zvýšený příjem energie při zvýšené chuti k jídlu přetrvával i po ukončení studie a nebyl následován poklesem příjmu potravy, jak je často zjišťováno u nemocných substituovaných parenterální či enterální výživou při HD či PD léčbě.

Další významnou oblastí výzkumu jsou zjištěné ghrelinové polymorfismy, které mohou významně ovlivnit chuť k jídlu či anorexii. V naší studii u 68 nemocných po transplantaci ledviny bylo zjištěno, že varianta ghrelinu Arg51 > Gln byla častěji spojena s depozicí tuku ve srovnání s variantou Leu72 > Met.

Literatura

- Cano NJ, Fouque D, Roth H, et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2 year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2583–2581.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656–660.
- Teplan V, Hubacek J, Stollová M. Metabolic syndrome after renal transplantation. *Ann Nutrition Metab* 2009;55(Suppl 1):580 (A).
- Wynne K, Giannitsopoulou K, Small C, et al. Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2111–2118.