

Hyperleptinémie a chronický zánět po peritonitidě souvisí se špatným nutričním stavem a mortalitou u nemocných na peritoneální dialýze

Lam MF, Leung JCK, Lo WK, et al. Hyperleptinemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis.

Je známo, že koncentrace sérového leptinu je zvýšena u nemocných na peritoneální dialýze (PD) a může být spojena se ztrátou lean body mass (tukuprosté svaloviny). Studie autorů z Hongkongu sledovala vztah mezi hyperleptinemií, zánětem a malnutricí u nemocných na peritoneální dialýze (PD) s peritonitidou. Do prospektivní kohortové studie byli zařazeni nemocní s anamnézou peritonitidy. Krevní vzorky byly odebrány všem nemocným při zahájení peritoneální dialýzy, tj. před atakou peritonitidy. Další odběry byly při klinických a laboratorních projevech peritonitidy (byl vyšetřen leptin, adiponectin a hsCRP), a to první den (D1), sedmý den (D7) a po 42 dnech (D42). Všichni nemocní byli následně sledováni až do uplynutí jednoho roku po odeznění peritonitidy.

Do studie bylo zařazeno celkem 42 nemocných s průměrným věkem $62,9 \pm 13,2$ roku, z nichž 14 (33,3%) bylo diabetiků. Sérový leptin se signifikantně zvýšil při stanovení v době D1 a D7, ale klesl zpět v D42. Naproti tomu, koncentrace adiponectinu (ADNP) klesla z bazální D0 $15,60 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ na hodnotu ($13,01 \pm 8,1$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$) v D1, ale vzrostla v D7 a D42 ($p = 0,28$, resp. $p = 0,21$). Hodnoty hsCRP vzrostly signifikantně z hodnot D0 při stanovení v D1 a D7 a přetrvávaly i při stanovení v D42. Lean body mass (LBM) a markery výživy klesly signifikantně po atace peritonitidy. Nemocní s hodnotami hsCRP > 3 mg/l v čase D42 měli významně vyšší mortalitu ve srovnání s pacienty s hodnotou hsCRP < 3 mg/l, $p = 0,02$, a to i v případech klinické remise peritonitidy.

Ve studii byly prokázány zvýšené koncentrace leptinu při akutní CAPD peritonitidě spolu se zvýšenou hladinou CRP jakožto markeru protrahovaného zánětu. Dle autorů jsou uvedené faktory spoluodpovědné za rozvoj malnutrice a špatné prognózy nemocných.

Hodnoty ADPN zrcadlově klesaly při vzestupu koncentrace leptinu.

Proteino-energetická malnutrice je často zjišťována u dialyzovaných nemocných s chronickým zánětlivým procesem. Zvýšená aktivita inflamačních cytokinů potlačuje chuť k jídlu a vyvolává svalovou proteolýzu a hypalbuminurii.

Stenvinkel a spol. první zmínili možnost rozvoje malnutrice následující peritonitidu spojené s hyperleptinemií. Za této situace zvýšená aktivita prozánětlivých faktorů byla přímo spojena se ztrátou svalové hmoty.

■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Malnutrice představuje jednu z významných komplikací dlouhodobé dialyzační léčby. V současné době rozlišujeme dvě formy malnutrice u dialyzovaných nemocných. První z nich, tzv. klasická forma malnutrice, je spojena s nízkým příjmem energie a/nebo proteinů, úbytkem svalové hmoty, poklesem koncentrace albuminu a rozvětvených aminokyselin, ale současně s nízkou aktivitou prozánětlivých cytokinů včetně leptinu. Je reparabilní vyšším příjmem energie a proteinů. Druhý typ malnutrice souvisí nejčastěji s chronickými zánětlivými procesy (často i velice nízké intenzity). Je spojen s vysokou aktivitou prozánětlivých cytokinů (CRP, TNF α , fibrinogen) a těsnou vazbou k rozvoji aterosklerotických cévních změn s postižením medie cév (při klasické ateroskleróze je především postižena intima).

V poslední době je z tohoto hlediska věnována též pozornost stanovení leptinu a adiponektinu.

Leptin, produkt ob-genu, je protein tvořený 167 aminokyselinami patřící do rodiny cytokinů a je exprimován hlavně v tukové tkáni adipocyty. Z tukové tkáně je leptin secernován do krve a oběhem se dostává do hypothalamu, kde jsou ve větší míře exprimovány leptinové receptory.

Hladina leptinu je u pacientů při chronickém renálním selhání a po transplantaci ledviny zvýšena. Leptin není odstraněn během dialýzy při použití modifikovaných celulózoových dialyzačních membrán. Expres ob-genu je za těchto situací snížena, což svědčí o snížené plazmatické clearance leptinu.

Lidský ob-gen je lokalizován na 7. chromosomu. Leptinové receptory (především Ob-Rb) byly zjištěny též přímo v ledvinné tkáni, což dokládá pleomorfní účinek charakteru cytokinů včetně ovlivnění natriurézy a diurézy bez vlivu na průtok krve ledvinou a glomerulární filtraci. Leptin je považován též za angiogenní faktor a faktor ovlivňující krevní tlak účinkem na sympatický nervový systém. Protibrádem leptinu je adiponektin inhibující endoteliální expresi adhezivních molekul VCAM-1, ICAM-1 a E-selektin a také TNF α v makrofázích.

Adiponektin je nověji objeveným produktem adipocytů. Jeho plazmatické koncentrace jsou sníženy u obézních jedinců a u pacientů s diabetem 2. typu. Adiponektin stimuluje oxidaci mastných kyselin, snižuje plazmatickou koncentraci triglyceridů a zvyšuje inzulínovou senzitivitu. Pravděpodobně působí také protizánětlivě prostřednictvím anhibice migrace monocytů a makrofágů a jejich přeměny v pěnové buňky. Tím také působí proti rozvoji aterosklerotických procesů. Plazmatické koncentrace adiponektinu jsou sníženy u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Hypoadiponektinémie může přispívat k rozvoji inzulínové rezistence, aterosklerózy a obezity.

Literatura

Lai KN, Lai KB, Lam CW, et al. Changes of cytokine profiles during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:644–652.
Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:953–960.

Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1303–1309.

Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2002;80:99–102.

Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponektin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134–141.

Vztah mezi cystatinem C, odhadnutou hodnotou GF a zánětlivými biomarkery: studie Heart and Soul

Singh D, Whooley MA, Ix JH, et al. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study

Cystatin C je marker renální funkce, který ale může být též vztažen k zánětlivým procesům. V uvedené studii autoři sledovali těsnost vztahu mezi stanovením cystatinu C spolu s odhadnutou hodnotou glomerulární filtrace (eGFR) a zánětlivými parametry.

Studie byla realizována celkem u 990 ambulantních pacientů vyšetřených pro ischemickou chorobu srdeční ve studii Heart and Soul. Glomerulární filtrace byla stanovena dle zkráceného výpočtu MDRD formule. Byly korelovány hodnoty hsCRP a fibrinogenu, jakožto parametry zánětu s hodnotami současně stanoveného cystatinu C a eGFR.

Studie Heart and Soul je prospektivní kohortová studie sledující psychosociální faktory při progresi ischemické choroby srdeční. Data byla získána mezi zářím 2000 až prosincem 2002 a údaje nemocných pocházely z databáze Department of Veterans Affairs Medical Centres in Palo Alto a San Francisco Medical Center a devíti zdravotních center v San Franciscu.

Z původních 1024 zařazených nemocných bylo celkem u 990 provedeno vyšetření cystatinu C. Stanovení cystatinu C bylo provedeno nefelometricky (Dade Behring Inc., USA).

Formule MDRD pro výpočet byla následující (užity čtyři proměnné hodnoty):

$$eGFR = 186 \times [S_{CR}/88,4]^{-1,154} \times (\text{věk})^{-0,203} \times (0,742 \text{ u žen}) \times (1,210 \text{ u Afroameričanů}).$$

Clearance kreatininu byla stanovena ze 24hodinového sběru moči dle známé formule (UV/P).

Hodnota hsCRP (vysoce senzitivní CRP) byla stanovena metodou Roche Integra a Beckman (imunoturbidometricky) a fibrinogen pomocí metody Clauss assay.

Dále byly hodnoceny parametry věku, pohlaví, etnika, kouření, anamnestické údaje o diabetu, hypertenzi, ICHS včetně aortokoronárního bypassu, srdečního selhání a anginy pectoris, fyzická aktivita a abúzus alkoholu. Během studie byly měřeny hodnoty TK, výšky a váhy a vypočítána hodnota BMI.

Po 12hodinovém lačnění byly odebrány krevní vzorky na stanovení kreatininu, celkového cholesterolu, HDL, LDL a triglyceridů. Echokardiograficky byla vyšetřena levá komora srdeční včetně ejekční frakce.

Účastníci studie byli rozděleni do kvartilů (I–IV) na základě hodnot cystatinu C a eGFR, přičemž kvartila I znamenala nejlepší renální funkci. Diference v hodnotách kvartilů pro cystatin C byly hodnoceny pomocí ANOVA testu (resp. Kruskal-Wallis testu pro neparametrické proměnné) a χ^2 testu pro diference jednotlivých kategorií kvartilových hodnot. Vztah mezi cystatinem C, eGFR a zánětlivými parametry byl hodnocen pomocí Pearsonova koeficientu. Měření cystatinu C se uskutečnila u 990 účastníků, z nichž