

Inzulinová rezistence souvisí s degradací svalových proteinů u nediabetiků při chronické hemodialyzační léčbě

Siew ED, Pupim LB, Majchrzak KM, Ikizler TA, et al. Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:146–152.

Je známo, že degradace svalových proteinů může významně komplikovat projevy pokročilého selhání funkce ledvin. Současně je přítomna i inzulinová rezistence, která významně ovlivňuje řadu dalších metabolických pochodů.

V této studii byla testována hypotéza, že stupeň inzulinové rezistence může predikovat katabolismus proteinů u hemodialyzovaných nemocných, kteří nemají diabetes. Z tohoto aspektu byl sledován vztah mezi HOMA (Homeostasis Model Assessment) a proteinovým metabolickým obratem (protein turnover) v celotělovém měření a při stanovení v příčné pruhovaném svalu u 18 nemocných. Ve studii byly podány aminoroztoky s izotopem značeným leucinem a fenylalaninem.

Pro hodnocení lineární regresí byla ukázána pozitivní korelace mezi HOMA a syntézou ve svalu ($R^2 = 0,28$, $p = 0,024$) a degradací ($R^2 = 0,49$; $p = 0,001$). Dále byla zjištěna inverzní korelace mezi tzv. rozdílem (delta) proteinové degradace a syntézy v absolutní hodnotě a HOMA. Po standardizaci na CRP byla korelace prokázána pouze mezi HOMA a degradací svalových proteinů. Nebyl prokázán vztah mezi parametry celotělového obratu proteinů a HOMA. Na základě získaných dat autoři uzavírají, že dalším cílem našich snah zabránit rozvoji proteinového katabolismu u dialyzovaných nemocných musí být i úprava či alespoň zmírnění stupně inzulinorezistence. O významu výsledků studie svědčí i data získaná z předchozích studií prokazující nejenom horší dlouhodobou prognózu a přežití nemocných, ale i přímý vliv stavu proteinového katabolismu na poruchu endoteliální funkce, na zvýšený oxidační stres a oslabenou imunitní odpověď. Je nepochybné, že velmi významnou roli zde hraje nekompenzovaná metabolická acidóza, proces dialýzy spolu s inkompatibilitou dialyzační membrány a chronické zánětlivé procesy s hormonální imbalance. Také špatně kompenzovaný diabetes podporuje v situacích spojených s hypo- i hyperglykemií aktivitu proteáz vedoucí k odbourání svalových vláken či alespoň k jejich funkční insuficienci. Za těchto podmínek je absolutní či relativní „inzulinopenie“ spojena s negativní dusíkovou bilancí atrofie lean body mass (tj. beztukové tkáně) a hyperamino-acidemií. Hlavním mechanismem se jeví stimulace ubiquitin-proteasomového proteolytického systému zvýšenou aktivitou kaspázy-3.

Při úpravě inzulinémie se anabolický účinek inzulinu projevuje více v útlumu proteolýzy než ve vlastním anabolickém účinku.

Ve studiích dialyzovaných diabetiků 2. typu ve srovnání s nediabetiky autoři studie prokázali zvýšenou degradaci proteinů ve svalu a úbytek svalové hmoty, a to jak z důvodu deficitu inzulinu, tak navíc významné inzulinorezistence.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Problematicke sarkopenie, tj. úbytku aktivní svalové hmoty u starších osob a chronicky nemocných pacientů se v současné době věnuje velká pozornost. Buňky příčné pruhovaného svalového vlákna mají svoji geneticky definovanou funkční délku aktivity, která se rychleji utlumuje u starších jedinců ve věku nad 75 let. Částečně lze tento

proces stárnutí svalu zpomalit podporou nutriční svalových vláken a jejich předchozí hypertrofií pravidelným cvičením. I zde však zřejmě hrají významnou roli faktory metabolické, jak např. dokládají studie u dosud zdravých obézních jedinců. Je nepochybné, že všechny tyto procesy jsou vystupňovány aktivací proteolýzy, především v katabolických situacích.

Podání aminokyselinových roztoků obsahujících rozvětvené aminokyseliny leucin, izoleucin, valin a methionin vyžaduje nutně i převod energetického substrátu – nejčastěji hypertonické glukózy – jinak by se část aminokyselin odbourala v procesu glukoneogeneze. Využití energetického substrátu glukózy však vyžaduje odpovídající koncentraci účinného inzulinu, což může významně ovlivnit přítomná inzulinorezistence a ani samotné podání exogenního inzulinu nemusí jednoznačně využítelnost aminokyselinového substrátu odblokovat.

Z tohoto aspektu se jeví velmi významný nálezy Wang a et al., kteří v animálním modelu prokázali, že zvýšená svalová proteolýza při inzulinorezistenci byla reverzibilně potlačena podáním thiazolidindionu rosiglitazonu, který významně ovlivnil inzulinovou rezistenci (tyto látky působí stimulací nukleárního receptoru zvaného peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ)). Tyto receptory jsou vysoce zastoupeny v buňkách tukové tkáně, ale jsou i v dalších tkáňových strukturách, jako jsou buňky hladkého svalstva, makrofágy, cévní endotelie, epitelální buňky kolon a také v buňkách glomerulů a tubulů. Receptory PPAR- γ hrají významnou roli pro diferenciaci adipocytů a sacharidovém metabolismu. V současné době se proto sleduje i jejich vliv na proteinurii, a to jak ovlivněním hypertenze, tak především ovlivněním glykémie při zmírnění inzulinové rezistence.

Literatura

Du J, Mitch WE. Identification of pathways controlling muscle protein metabolism in uremia and other catabolic conditions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:378–382.

Dwyer JT, Larive B, Leung J, et al. Are nutritional status indicators associated with mortality in the Hemodialysis (HEMO) Study? *Kidney Int* 2005;68:1766–1776.

Chevalier S, Marliss EB, Morais JA, et al. Whole-body protein anabolic response is resistant to the action of insulin in obese woman. *Am J Clin Nutr* 2005;82: 355–365.

Wang X, Hu Z, Hu J, et al. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology* 2006;147:4160–4168.

Zvyšuje hyperurikémie mortalitu u pacientů s chronickým selháním ledvin?

Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;48:761–771.

Pacienti s renální insuficiencí mají v důsledku snížené renální clearance kyseliny močové vyšší urikémii než běžná populace. Kyselina močová je normálně vylučována ze dvou třetin ledvinami a z jedné třetiny gastrointestinálním traktem, u pacientů s renálním selháním je vylučování GIT zřejmě rozhodující formou eliminace kyseliny močové. Stále není jasné, zda je hyperurikémie nezávislým kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Je to způsobeno zejména tím, že hyperurikémie je často doprovázena dalšími (prokázanými nezávislými) kardiovaskulárními rizikovými faktory, jako je hypertenze, obezita, dyslipidémie, hyperglykémie, hyperinzulinémie a inzulinová rezistence (vyskytuje se tedy často v rámci metabolického syndromu). Hyperurikémie byla ale často provázena i známkami mikrozářetu a oxidačního stresu. U pacientů s chronickým selháním ledvin koncentrace kyseliny močové koreluje s CRP (Caravaca et al., 2005). Koncentrace