

## Klinický význam zvýšené koncentrace cirkulujícího chemerinu u nově dialyzovaných pacientů

Yamamoto T, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Bárányi P, Lindholm B, Stenvinkel P, Axelsson J. Clinical importance of an elevated circulating chemerin level in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:4017–4023.

Cirkulující chemerin je považován za nový adipocytokin, který může ovlivňovat glukózovou toleranci a hyperlipidémii ve vztahu k obezitě. Jeho zvýšená koncentrace byla zjištěna i u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Autoři studie sledovali vztah mezi koncentrací chemerinu a klinickými, nutričními a biochemickými parametry v souboru nemocných zahajujících dialyzační léčbu. Vzorky plazmy byly získány od 252 pacientů ve stadiu 5 CKD (průměrný věk 56 let [rozmezí 45–64 let], mužů bylo 61 % a reziduální GF byla 7 ml/min). Sérový chemerin byl měřen komerčním setem ELISA a reziduální GF byla stanovena jako průměr součtu clearance močovininy a clearance kreatininu při 24h sběru moči.

Koncentrace chemerinu byly vztaženy ke klinickému stavu nemocných, glukózovému a lipidovému metabolismu a složení těla (BMI a celkové a trunkální množství tuku měřené DEXA). Při jednorozměrné regresi cirkulující chemerin pozitivně koreloval s celkovým cholesterolem ( $p < 0,001$ ), triglyceridy ( $p < 0,007$ ) a apolipoproteinem B ( $p < 0,0001$ ), hs-CRP ( $p < 0,006$ ), počtem bílých krvinek ( $p < 0,001$ ), hodnotou inzulinu ( $p < 0,05$ ) a indexem HOMA ( $p < 0,05$ ). Negativní korelace při této analýze byla zjištěna mezi chemerinem a reziduální GF ( $p < 0,007$ ), HDL cholesterolem ( $p < 0,05$ ) a homocysteinem ( $p < 0,001$ ).

Tuková tkáň není pouhým depozitem energie, ale významným aktivním endokrinním orgánem produkujícím a uvolňujícím řadu metabolicky aktivních peptidových hormonů – adipokinů, chemokinů a cytokinů. Sérové koncentrace řady adipocytokinů však mohou být zvýšeny i v důsledku porušené metabolické clearance, a to i při chronickém onemocnění ledvin. Interpretace tohoto nálezu, např. u obézních nemocných se selháním ledvin, je proto složitá a přesnější biochemicko-metabolické konsekvence retence, a tedy zvýšených hladin hormonů zůstávají nejasné. V současné době je známo, že snížení glomerulární filtrace je spojeno s poruchami metabolismu zahrnujícími inzulinovou rezistenci a dyslipidémií s vysokou koncentrací triglyceridů a LDL cholesterolu a nízkou koncentrací HDL cholesterolu, což představuje významný aditivní faktor pro rozvoj kardiovaskulární morbidity a mortality. V běžné populaci je obezita spojena s určitým, většinou nižším stupněm prozánětlivé aktivity, která tak může představovat rizikový kardiovaskulární faktor. Toto riziko významně narůstá se snižováním renální funkce.

Čerstvé poznatky o chemerinu, který je chemoatraktantem a adipokinem současně, ukazují, že jeho zvýšená koncentrace je

spojena se zvýšenou infiltrací tukové tkáně imunokompetentními buňkami, a tím se zvýšenou prozánětlivou aktivitou. Ukazují tak novou alternativu vlivu tukové tkáně uremických nemocných na metabolické poruchy spojené s inzulinovou rezistencí a dyslipidemií.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.**

*Komentovaná studie se zabývá problematikou vztahu nového adipocytokinu, chemerinu, a metabolických poruch spojených s CKD-5. Chemerin – jak již název odvozený z řecké mytologie napovídá – má „více hlav“ a může se zapojit do většího počtu (i protikladných) metabolických pochodů v organismu současně. Má duální roli jako adipokin a chemokin. Byl objeven v zánětlivých tělních tekutinách a původně označen za originální prozánětlivou molekulu. V následných studiích však byla zjištěna existence fragmentu chemerinové molekuly označované jako chemerin-15, který měl účinky protizánětlivé. Následně byl prokázán účinek chemerinu jako adipocytokinové molekuly regulující adipogenezi a zesilující účinek inzulinu v tukových tkáních. Další studie však prokazovaly, že chemerin může také indukovat inzulinovou rezistenci v lidských svalových buňkách. Tato pestrost účinku může vysvětlovat různé korelace účinku chemerinu a markerů zánětu včetně výsledku současné studie. Například byla prokázána pozitivní korelace mezi zvýšenou koncentrací chemerinu a pětiletým přežíváním nemocných na dialýze. V této práci byla prokázána pozitivní korelace mezi chemerinem a hs-CRP a také sledovanými parametry akutní fáze reaktantů fibrinogenu, trombocytů a bílých krvinek. Současně však byla prokázána negativní asociace chemerinu s místně působícím prozánětlivým cytokinem TNF $\alpha$ , o němž se předpokládá, že reaguje s chemerinovým receptorem ChemR 23. Nálezy v komentované studii, a to i v souladu s předchozími publikovanými údaji, potvrzují pozitivní korelaci mezi chemerinem a poruchou lipidového metabolismu. Nebyly však prokázány významné korelace spojené s markery uložení tuku v tělesných kompartmentech, jak bylo publikováno v některých předchozích studiích. Byl však prokázán vztah mezi leptinem a chemerinem.*

*Komentovaná studie je nepochybně přínosná z hlediska dalšího nového adipocytokinu chemerinu. Má však četné limity v interpretačních závěrech. Především jde o průřezovou studii relativně malého počtu pacientů, u nichž nelze vyloučit významné intraindividuální rozdíly. Dále nebyly vyšetřeny jiné markery chemerinové signální dráhy, např. chemerin 15, ani chemerinové receptory. Nesporným přínosem studie však je pozitivní korelace mezi chemerinem, inzulinovou rezistencí a dyslipidemií.*

*Nově budou velmi zajímavé vztahy k visfatinu a adiponectinu. Visfatin zasahuje do glukózové homeostázy a má významný anti-diabetický účinek, který moduluje i funkci  $\beta$ -buněk. Adiponectin klesá u nemocných s obezitou, hypertenzí a diabetem. Ačkoli jeho koncentrace u nefrologických nemocných je ve srovnání s běžnou populací relativně vyšší (podobně jako leptin), jeho snížená hodnota zde představuje zvýšené riziko.*

## Literatura

Axelsson J. The emerging biology of adipose tissue in chronic kidney disease: from fat to facts. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3041–3046.

Sell H, Laurencikiene J, Taube A, et al. Chemerin is novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 2009;58:2731–2740.

Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z et al. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population – a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008;152:217–221.