

Úbytek na váze a proteinurie: přehled klinických studií a komparativních skupin

Afshinnia F, Wilt T, Dural S, et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transpl* 2010;25:1173–1183.

Již v roce 1977 WHO oficiálně označila obezitu termínem globální epidemie. Z hlediska nefrologického je především sledován vztah mezi obezitou a progresí ledvinových onemocnění. Progrese je často spojována s rozvojem mikroalbuminurie a následně proteinurie. Proteinurie tak představuje nezávislý rizikový faktor morbidity, ale i mortality pro sdružená onemocnění, jako jsou kardiovaskulární choroby, diabetes mellitus a hypertenze. Naopak, snížení proteinurie je spojeno se snížením rizika kardiovaskulárního úmrtí a zlepšení metabolického stavu nemocných. Relevantní otázkou je, zda snížení tělesné hmotnosti je také spojeno s poklesem proteinurie a mikroalbuminurie u obézních pacientů a zda je to dále spojeno se zpomalením progresu CKD. U jedinců s CKD je proteinurie a odpad dusíku do moči ovlivněn příjmem proteinů v dietě (omezení příjmů proteinů v dietě u diabetiků 2. typu bylo spojeno s poklesem proteinurie). Pokud jde o fyzickou zátěž, proteinurie se zvyšuje bezprostředně po fyzickém cvičení, ale dlouhodobý vliv tělesné aktivity na proteinurii je méně jasný. U řady obézních nemocných s proteinurií, dietou a fyzickou námahou však mohl významně interferovat i vliv inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB).

Tento článek se systematicky zaměřuje na:

1. Efekt úbytku tělesné hmotnosti na proteinurii a další parametry renálních funkcí.
2. Srovnání léčebných postupů vedoucích k úbytku hmotnosti (nízkobílkovinná a nízkokalorická dieta, cvičení, léky ovlivňující obezitu a bariatrická chirurgie).
3. Vliv fenotypu nemocných na změny proteinurie a tělesné hmotnosti ve vztahu k progresi CKD.

Autoři metaanalýzy využili tři bibliografické databáze (Medline, Cochrane, SCUPOS) a hlavní velké publikované studie (celkem 13). Byla použita data nemocných starších než 18 let z období 1985–2009 (prospektivní a retrospektivní studie, kasuistická sdělení). Minimální délka sledování činila 12 týdnů. Základní data zahrnovala věk, pohlaví, diagnostiku včetně DM a hypertenze, tělesnou hmotnost a BMI, mikroalbuminurii a proteinurii a vyšetření glomerulární filtrace. Intervence znamenala dietní opatření, cvičení minimálně jeden měsíc v intenzitě min. 15 minut denně. Antiobezitologa byla definována dle FDA. Primárním sledovaným ukazatelem byla změna proteinurie, sekundárními ukazateli pak změny renální funkce (GFR) a progresu CKD. Zahrnuto bylo celkem 522 nemocných z pěti kontrolovaných a osmi

nekontrolovaných studií. Intervence vedoucí k poklesu tělesné hmotnosti byly spojeny s poklesem proteinurie, resp. mikroalbuminurie v průměru o 1,7 g (95% interval spolehlivosti), resp. 14 mg ($p < 0,05$). Metaregresní analýza ukázala, nezávisle na poklesu arteriálního tlaku, že pokles o 1 kg tělesné hmotnosti byl spojen s poklesem proteinurie o 110 mg a u mikroalbuminurie o 1,1 mg ($p < 0,001$). Pokles byl zjištěn ve všech sledovaných studiích přes rozdíl v jejich uspořádání. Pouze bariatrická chirurgie byla spojena s poklesem glomerulární filtrace. Ve všech ostatních studiích nebyl jednoznačně prokázán přímý dopad na progresi CKD.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Ačkoli všechny studie potvrzují pozitivní vliv úbytku nadváhy u obézních na proteinurii či mikroalbuminurii, vysvětlení mechanismů, kterými se to děje, je zatím pouze částečné. Zvýšená exkrece proteinů do moči, v počátečních stadiích především albuminu, je vysvětlována mechanismy hyperfiltrace, vazodilatace (včetně té při hyperglykémii), zvýšením GF a průtoku plazmy ledvinou spolu se zvýšením glomerulárního filtračního tlaku. Na ději se spolupodílí též zvýšená tubulární reabsorpce Na, hyperaktivita sympatického nervového systému a významně též aktivace RAS, dále také lipotoxicita s intracelulární depozicí tuku a zvýšené produkty zánětu a oxidačního stresu.

V poslední době se objevují studie upozorňující i na významnou roli poruchy podocytů u některých forem glomerulopatií (např. FSGS). Dosud ne zcela jasná je i role adipocytokinů a ADMA. Z adipokinů se uplatňuje především leptin. Hyperleptinémie podněcuje up-regulaci cytokinů TGF- β , což může vést k akcentaci proteinurie a dále k fibrotizaci intersticia ledviny. Často přítomná hyperlipidémie, především prostřednictvím LDL receptorů, ovlivňuje kaskádu profibrogenních cytokinů. K prohloubení inzulinorezistence též přispívají zvýšená koncentrace resistinu a snížená koncentrace adiponectinu. Zvýšena může být i koncentrace asymetrického dimethylargininu, která prostřednictvím NO řídí míru vazodilatace propustnosti kapilár. V tukové tkáni se zmnožují a zvětšují adipocyty, ale i stromální vmezeřená tkáň. Tuková tkáň produkuje mnoho aktivních cytokinů (leptin, adiponectin, resistin, TNF α , IL-6), PAI-1, volné mastné kyseliny, angiotensinogen a lipoproteinovou lipázu. Často bývá zvýšena i koncentrace prozánětlivého markeru, vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hs CRP).

Studie má pochopitelně své limity. Hlavním z nich je heterogenita souborů, různorodost uspořádání studií i fáze CKD. Proto autoři srovnávali v subanalýzách separátně i souměřitelné skupiny nemocných včetně proteinurie. Dalším omezením byly relativně menší skupiny dlouhodobě sledovaných pacientů (délka než 12 měsíců) i nestejný způsob intervence s cílem úbytku tělesné hmotnosti. Byly také zahrnuty větší nerandomizované a nekontrolované studie, pokud měly delší interval sledování. Také nemocní s bariatrickou chirurgií se odlišovali, neboť byli zařazeni obézní nemocní bez prokazatelné mikroalbuminurie na začátku sledování. Významným limitem studie je i stanovení GF výpočtem dle Cockcrofta a Gaulta či MDRD, což nepochybně přináší chybu výpočtů danou větší proporcí tělesného tuku ve vztahu ke svalové hmotě.

Závěrem lze konstatovat, že pečlivě připravený systematický přehledový článek i přes svoje limity jasně potvrdil, že proteinurie a obezita spolu souvisejí a že snížení tělesného (především viscerálního) tuku přináší jasný prospěch z hlediska nefrologického, kardiologického i diabetologického.

Literatura

- Bello AK, de Zeeuw D, El Nahas M, et al. Impact of weight change on albuminuria in general population. *Nephrol Dial Transpl* 2007;22:1619–1627.
- Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, et al. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2006;48:1004–1010.
- Praga M, Hernandez E, Herrero JC, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000;58:2111–2118.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: Focus on stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63 (Suppl 84):65–68.