

Renální hemodynamika představuje zvýšené riziko při nadváze

Krikken JA, Bakker JL, Navis GJ. Role of renal hemodynamics in the renal risk of overweight. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1708–1718.

Komplikace spojené se zvýšenou tělesnou hmotností budou v krátké době celosvětově představovat závažný problém pro celý zdravotnický systém. Nejedná se pouze o závažnou obezitu s BMI > 30 kg/m², ale i nadváhu s BMI > 27 kg/m². A je nepochybné, že jednou ze závažných komplikací je poškození renální. V souladu s posledními publikovanými daty je zřejmé, že velmi významnou roli při poškození renální funkce má změna renální hemodynamiky. Vliv obezity na renální poškození byl podpořen velkými soubory renálních biopsií prokazujících zvýšenou prevalenci glomerulosklerózy a její nárůst z 0,2 % na 2 % v posledních patnácti letech. Šlo především o případy morbidní obezity s BMI > 35. Recentní studie však věnují pozornost vlivu i méně závažné obezity jako rizikovému faktoru ledvinného poškození u nemocných s již preexistujícím renálním onemocněním, po jednostranné nefrektomii, po transplantaci ledviny, ale též v obecné populaci starší 65 let. Zatímco nemocní s BMI > 40 mají sedminásobně větší riziko rozvoje selhání ledvin (ESRD) ve srovnání se štíhlymi osobami, i hodnoty BMI > 25 kg/m² u mladých jedinců, především mužů, zvyšují trojnásobně dlouhodobé riziko pro rozvoj ESRD. Vzhledem ke každoročnímu rychlému nárůstu prevalence nadváhy a obezity bude ledvinné poškození spojené s obezitou představovat brzy významnou příčinu ledvinného poškození celosvětově.

Existuje několik faktorů, které se podílejí na negativním vlivu obezity. Obezita je často spojena s diabetem a hypertenzí, které vedou k renálnímu poškození samy o sobě. Významným mechanismem obezitou indukovaného poškození je renální hyperfiltrace, která má částečně analogický počáteční mechanismus vzniku jako u nemocných s diabetem, event. i systémovou hypertenzí. Tato podobnost byla příčinou úvah, zda poškození ledvin při obezitě není vlastně zprostředkováno rozvojem diabetu a hypertenze. Četné recentní studie však prokazují obezitu jako nezávislý rizikový faktor. Je zajímavé, a bylo to potvrzeno i v experimentálních studiích, že se změnou tělesné hmotnosti a zastoupení tělesného tuku dochází i ke změně renální hemodynamiky. Byla diskutována otázka, do jaké míry se na tomto mechanismu mohou podílet i dietní vlivy, především omezením příjmu živočišných proteinů (obsah aminokyseliny alaninu a fenylalaninu, které v experimentu

vedou k hyperfiltraci a dilataci vas afferens) a také kuchyňské soli. Měřítkem renální hemodynamiky je stanovení tzv. filtrační frakce, poměru mezi hodnotou přesně měřené glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinou. Za normálních podmínek je její hodnota 20 %, u obézních nemocných může být výrazně zvýšena. Autoři tohoto článku ve své studii prokázali, že pokles tělesné hmotnosti z BMI 48 na 32 po bariatrické chirurgii byl spojen s poklesem GFR ze 145 na 110 ml/min/1,73 m² a průtoku plazmy ledvinou z 803 na 698 ml/min. Je nepochybné, že se na tomto procesu podílí renin-angiotensin-aldosteronový systém, jehož farmakologická blokáda může progresi ledvinného postižení významně snížit.

U nemocných po transplantaci ledviny je situace analogická. Dárčovské ledviny u obézních jedinců mají nastavenou hyperfiltraci, která po přenosu orgánu do těla příjemce o menší tělesné hmotnosti významně klesá nezávisle na ischemické reperfuzi, podávání kalcineurinů či následné rejekci. Není zcela jasné, zda naopak menší ledviny mohou v těle příjemce s vyšší tělesnou hmotností navýšit svoji funkci hyperfiltrací, i když klinická data takovéto případy prokazují. Při hodnocení hyperfiltrace a filtrační frakce, a tedy i při výpočtu glomerulární filtrace (např. dle MDRD formule) u obézních jedinců, je třeba provádět korekci na obsah tělesného tuku a svalové tkáně (což se většinou neprovádí). Proto stanovení přesné hodnoty glomerulární filtrace, zvláště při hodnotách BMI > 35 kg/m², může být značně nepřesné.

Autoři dále vypracovali prognostický index filtrační frakce ve vztahu k ESRD v modifikaci Brennerovy hyperfiltrační hypotézy. V souboru více než 800 renálních transplantací zjistili, že vyšší hodnoty filtrační frakce jeden rok po transplantaci predikují zvýšené riziko ztráty ledviny nezávisle na věku, pohlaví, GFR, krevním tlaku a proteinurii. Proto znovu opakují, že zvýšené hodnoty filtrační frakce jsou samy o sobě indikací k zahájení antihypertenzní léčby. To bylo potvrzeno např. u diabetické nefropatie, ale u solitární ledviny po transplantaci dosud jednoznačný důkaz nebyl podán. V jiné citované studii u mladých mužů s lehkým zvýšením BMI > 27 bez hypertenze a poruch glukózové tolerance bylo vedle zvýšené hodnoty GFR a filtrační frakce zjištěno též zvýšení objemu extracelulární tekutiny. Při delším sledování se u většiny z nich s věkem zvyšovala nejen hodnota BMI, ale také hodnota objemu extracelulární tekutiny, a tak více než 50 % sledovaného souboru vyvinulo v následujících 15 letech hypertenzi a 35 % diabetes mellitus. Při poklesu tělesné hmotnosti se snížila i hodnota objemu extracelulární tekutiny. Je nepochybné, že významnou roli z tohoto hlediska hrála retence sodíku, jak prokazuje i pokles systémového krevního tlaku. Byly podány důkazy o přímé korelaci hodnot filtrační frakce a porušené exkrece sodíku v proximálním tubulu. Tento stav je spolu se zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému zahrnován do metabolického syndromu. I samotné omezení příjmu sodíku u lehčích forem obezity bylo spojeno s významným poklesem filtrační frakce. Je tedy zřejmé, že existuje úzká vazba mezi hyperfiltrací a sodíkovým metabolismem

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Z uvedené studie vyplývá, že i zvýšení tělesné hmotnosti menšího stupně (nadváha) představuje u části populace závažné riziko rozvoje renálního poškození. Příčiny jsou často kombinované, s hemodynamickou i metabolickou komponentou. Přesné mechanismy vzniku a rozvoje progresivní renální insuficience u obézních

tak nejsou zcela objasněny. Dosud nečetné publikace dokládají význam glomerulární hyperfiltrace, a to především v souvislosti s hypertenzí. Objevuje se zvýšení filtrační frakce při dilataci aferentní arterioly a zvýšeném transkapilárním tlakovém gradientu. Je zvýšen tonus *vas efferens*. Častá je též závažná systémová hypertenze, sympatikotonie a retence Na při zvýšené tubulární resorpci (Klassen et al., 2003). Jiná je teorie Kincaid-Smithové (2004), která předpokládá, že metabolický syndrom a obezita per se mohou přímo vést k nefroskleróze a že jsou jednou z hlavních příčin hypertenzní nefrosklerózy těchto nemocných. Velké epidemiologické studie však tento závěr jednoznačně nepotvrdily (Iseki, 2004; Chen, 2004).

Významnou roli však hrají nepochybně metabolické poruchy, spojené s rozvojem dalších odchylek v rámci metabolického syndromu. Inzulinová rezistence se podílí na zvýšení rezistence aferentní arterioly. Hyperinzulinémie dále významně stimuluje systém renin-angiotensin-aldosteron, aktivuje prorůstové faktory, především IGF-1 a IGF-2. Hyperleptinémie vede k up-regulaci cytokinu TGF β 1, což se může významně podílet na akcentaci proteinurie. Hyperlipidémie ovlivňuje prostřednictvím LDL-receptorů kaskádu profibrogenních cytokinů. Zvýšená hodnota resistinu a snížená hodnota adiponectinu přispívají k rozvoji inzulinorezistence.

Studie posledních let (např. TROPHY) sledovaly význam hypertenze u nemocných s metabolickým syndromem (MS). Byl ukázán podstatný vliv aktivace aldosteronu. Jedno z možných vysvětlení podporujících výraznou aktivitu aldosteronu při MS je účinek oxidované formy kyseliny linolenové, zvýšený u obézních nemocných. V experimentu bylo ukázáno, že tato forma esenciální mastné kyseliny stimuluje uvolňování aldosteronu z adrenálních buněk u krysa a pozitivně koreluje s plazmatickou koncentrací aldosteronu a s krevním tlakem u lidí. Také angiotensin II může vést k rozvoji inzulinové rezistence, oxidačního stresu a rozvoji sůl-dependentní hypertenze (Kahn et al., 2005).

Nemocní s metabolickým syndromem mají hypertriglyceridémii a nízkou koncentraci HDL cholesterolu. Tyto poruchy se mohou rozvíjet již v časném stadiu onemocnění při poklesu glomerulární filtrace pod 60 ml/min (1 ml/s)/1,73 m². Vztah mezi kardio-

vaskulárními komplikacemi a metabolickým syndromem je proto již významný ve stadiu 2 CKD, a proto je tak významná multifaktoriální intervence. Léčebné postupy by současně měly ovlivňovat nadváhu, hypertenzi, dyslipidémii, hyperglykémii, proteinurii a celý proteinový metabolismus. Tento cíl měla multi-intervenční studie Steno-2 u nemocných s diabetem 2. typu. V dlouhodobém sledování byl doložen příznivý vliv farmakoterapie, diety a životního stylu (redukce kumulativního rizikového faktoru až o 20 %, Chen et al., 2004).

Metabolický syndrom je tvořen souborem metabolických poruch vedoucích k vzestupu rizika kardiovaskulárních onemocnění. Z tohoto hlediska představují zvláštní rizikovou skupinu nemocní po transplantaci ledviny. Primární renální onemocnění je spojeno často s proteinurií, následná dlouhodobá dialyzační léčba s chronickými zánětlivými procesy. Úspěšná transplantace obnoví renální funkce, a představuje tak nepochybně významný pozitivní faktor. Na druhé straně, podávání imunosupresivních léků (především prednisonu) a obecně vyšší přísun energie v potravě vede k častému výskytu obezity (25–35 % v prvním roce po transplantaci) a v řadě případů i k rozvoji MS.

V poslední době se objevily studie (Parvány et al., 2008) o významném ovlivnění intrarenální hypertenze a hyperfiltrace duální blokádou renin-angiotensin-aldosteronového systému, podáním přímého reninového inhibitoru aliskirenu spolu s inhibitorem ACE losartanem u nemocných s diabetem a obezitou. Je zřejmé, že vedle dietní intervence včetně snížení příjmu soli představuje farmakologická úprava hyperfiltrace významný pokrok ve zpomalení či dokonce prevenci progresu poškození ledvin u obézních nemocných.

Literatura

- Chen J, Munter P, Hamm L, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167–174.
- Iseki K, Ikemura Y, Kinjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004;65:1870–1876.
- Kincaid-Smith P. Hypothesis: Obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labeled hypertensive nephrosclerosis. *J Hypertens* 2004;22:1051–1055.
- Klassen A, Sebekova K, Heidland A, et al. Obesity – a neglected risk factor of the kidney. *Nieren Hochdruckkrankheit* 2003;32:189–196.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al., AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with Losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.