

Obezita a choroby ledvin

Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73: 19–33.

Cílem studie bylo analyzovat výsledky 247 článků uvedených v databázi PubMed v letech 1980–2006 a dalších studií a klasifikovat a definovat riziko spojené s obezitou ve vztahu k onemocněním ledvin. Při hodnocení byly soubory nemocných rozděleny dle BMI indexu do tří základních kategorií: 1) BMI 18,5–25 normální tělesná hmotnost, 2) BMI 25–30 nadváha, 3) BMI > 30 závažná obezita. Pro každou skupinu byly vypočítány parametry relativního rizika (RR) a intervalu spolehlivosti (IS). U jedinců skupiny II ve srovnání se skupinou I bylo RR 1,4 (IS 1,3–1,4). Ve skupině III však již byly tyto parametry rizika významně vyšší: RR 1,83 u mužů a 1,92 u žen ($p < 0,001$). Ve 25 zkoumaných kohortních studiích bylo riziko zjištěno u 24,2 % mužů a 33 % žen při hodnocení americké populace a u 13,8 % mužů a 24,9 % žen v jiných industrializovaných zemích světa.

Obezita představuje v současné době jedno z hlavních epidemiologických rizik pro stárnoucí populaci nefrologických nemocných. Prevalence ESRD v USA se v posledním desetiletí zdvojnásobila a v roce 2010 se předpokládá 650 000 nemocných nárokujících 28 miliard dolarů na lékařskou péči.

Ve velkých kohortních studiích byl jednoznačně prokázán vliv obezity na vznik ledvinových konkrementů. Byla sledována také pohlavní diferenciace s ohledem na vyšší stupeň obezity ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$). S výjimkou japonských kohortních studií bylo větší riziko urolitiázy prokázáno u žen. Překvapivě se ukázalo, že rozhoduje celkový stupeň obezity, nikoli její typ, neboť u žen často převažuje obezita s převahou podkožního tuku. Částečně je tato forma obezity přítomna i u starších asijských mužů. Této otázce byla ve studii věnována velká pozornost, neboť je známo, že vysoce rizikový metabolický syndrom je charakterizován převažující obezitou viscerální. Zde se však jedná o riziko spojené s rozvojem sekundárního diabetu 2. typu, inzulinorezistencí a hypertenzí. Proto je obvod pasu a poměr pas-boky brán za velmi důležitý. Při podrobných dlouhodobých studiích často přesahujících délkou sledování 20 let byl tento parametr průkazný pouze u mužů, zatímco u žen rozhodoval stupeň celkové obezity (hlavně s hodnotou BMI přesahující 35 kg/m^2). Riziko bylo průkazné pro kardiovaskulární onemocnění, ale ne přímo pro renální patologii.

Další část analýzy byla soustředěna na obezitu a výskyt renálního karcinomu. Karcinom z buněk renálního parenchymu byl významně častější u obézních mužů i žen, ovšem u žen bylo relativní riziko vyšší než u mužů (1,83 vs. 1,53).

Velmi závažné bylo zjištění, že negativní vliv obezity je často statisticky prokazatelný až po dlouhé době sledování, která např. v kohortní studii více než 320 000 dospělých obyvatel Kalifornie činila 21 let. Ve Framingham Offspring Study byl vztah mezi hodnotou BMI a postižením ledvin prokazován až po 18,5 letech (koeficient rizikovosti 1,23 ve srovnání s populací bez obezity).

Známy je i nepříznivý důsledek obezity u nemocných po transplantaci ledviny. Jsou horší nejen časné výsledky v důsledku per- a postoperačních komplikací, ale byly prokázány i horší výsledky přežívání funkčních štěpů v dlouhodobém časovém horizontu (při sledování delším než sedm let).

Vztah obezity a vzniku glomerulopatií, nejčastěji fokální segmentální glomerulosklerózy či IgA nefropatie, byl popsán v několika menších studiích. I když byly receptory pro LDL prokázány v glomerulu a potvrzena významná endoteliální dysfunkce, přesný mechanismus vzniku nebyl objasněn. Je známo, že obezita může časně vyvolat v glomerulech podobné změny, jaké jsou při iniciačním stadiu diabetické nefropatie. Bývá diagnostikována mikroalbuminurie, někdy i hyperfiltrace při měření clearance kreatininu či inulinu. Je zvýšen i obsah sodíku v důsledku zvýšené zpětné resorpce v proximálním tubulu. Bývá sympatikotonie. Zatím není zodpovězena otázka, zda významná obezita zhorší již probíhající renální onemocnění. Je-li spojena s dalšími poruchami v rámci metabolického syndromu (s hypertenzí, inzulinorezistencí a diabetem), může být progresse urychlena. Naproti tomu u habituálních obezit i většího stupně bez průvodných metabolických poruch a hypertenze nepříznivý vliv (při sledování 3–5 let) prokázán nebyl. Je třeba říci, že se vždy jednalo o malé soubory nemocných mladších věkových kategorií, navíc sledované v krátkém časovém horizontu. Obézní však obecně přijímají větší množství proteinů v dietě, takže průvodní hyperfiltrace může být i hemodynamickou odezvou na jejich příjem (jde o živočišné proteiny s vyšším obsahem aminokyselin alaninu a fenylalaninu).

Studie závěrem definuje svá omezení daná sběrem dat a složením souborů sledovaných nemocných. Především, ne všechny studie byly prospektivní a randomizované. Velikost sledovaných souborů i jejich složení věkové, rasové a z hlediska pohlaví byly značně nesořodné. I korelované parametry se lišily podle toho, zda šlo

o studii čistě nefrologickou či nefrologicko-urologickou. Nebyly hodnoceny kardiovaskulární komplikace jako nejčastější příčina úmrtí těchto nemocných. Nebyly hodnoceny přidružené komplikace a mortalitní ukazatele.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Studii zabývající se problematikou obezity u nefrologických nemocných v poslední době rychle přibývá. S tzv. westernizací životních a stravovacích zvyklostí roste příjem energie, proteinů a kuchyňské soli, a současně klesá energetický výdej a svalová aktivita umožňující metabolické využití energetického depa organismu. Mění se věkové složení pacientů, kteří stárnou a častěji trpí diabetem a metabolickým syndromem. Hyperinzulinémie stimuluje systém renin-angiotensin-aldosteron, aktivuje prorůstové faktory IGF-1 a IGF-2. Uplatňují se adipocytokiny, především leptin. Hyperleptinémie vede k up-regulaci cytokinů TGF β , což se jednak může podílet na akcentaci proteinurie, jednak to může dále vést k fibrotizaci intersticia ledviny. Často přítomná hyperlipidémie ovlivňuje kaskádu profibrogenních cytokinů především prostřednictvím LDL receptorů. K prohloubení inzulinorezistence též přispívají zvýšená koncentrace resistinu a snížená koncentrace adiponektinu. Může být zvýšena i hladina asymetrického dimethylargininu, která prostřednictvím NO řídí míru vazodilatace a propustnosti kapilár. V tukové tkáni se zmnožují a zvětšují adipocyty, ale i stromální vymezená tkáň. Tuková tkáň produkuje mnoho aktivních cytokinů (leptin, adiponektin, resistin, TNF α , IL-6), PAI-1, volné mastné kyseliny, angiotensinogen a lipoproteinovou lipázu. Často bývá zvýšena i hodnota proinflačního markeru vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP).

Tradičně sledovanou otázkou je, jak u obézních s renálním onemocněním či po transplantaci ledviny postupovat z hlediska léčebného. Jak definovat příjem energie a proteinů, aby nepříznivý hyperfiltračně-hemodynamický efekt byl minimalizován. U nemocných s různým stupněm snížení renální funkce by neměl být překročen skutečný (nikoli kalkuloovaný) příjem energie 125 kJ na kg ideální tělesné hmotnosti za den. Před tím by všichni nemocní měli být vyšetřeni tak, aby mohla být stanovena lean body mass (tukuprostá svalová tkáň). Při tomto vyšetření by měl být stanoven obsah vody v organismu, který je v tukové tkáni třikrát nižší než ve svalovině. Současně je při vyšetření spočítáno i množství tukové tkáně a její rozložení. Z řady studií včetně našich je zřejmé, že se významně liší svým účinkem tuk viscerální a subkutánní a že se také liší exprese jednotlivých adipokinů. Vyšetření lean body mass se provádí nejčastěji pomocí antropometrie, DEXA, bioimpedančně či MR.

Další otázkou je příjem proteinů. Určitě by neměl být volný, neboť obézní nemocní – dle výpočtů odpadu močovinou močí/24 h – konzumují často kolem 500 g proteinů/den. V naprosté většině jde o živočišné proteiny spojené se značným příjmem tuku (a tedy energie) a hlavně kuchyňské soli ($10\text{--}15 \text{ g/den}$). Vzhledem k nepříznivým dlouhodobým hemodynamickým účinkům, ale též při přítomné sympatikotonii s retencí sodíku a rozvíjející se mikroalbuminurii či proteinurií, by příjem proteinů měl činit $0,8\text{--}1,0 \text{ g/kg}$ ideální tělesné hmotnosti/den, přičemž minimálně polovinu by měly tvořit proteiny rostlinného původu. Při poklesu glomerulární filtrace ve stadiích CKD 3–4 by příjem proteinů měl být v rozmezí $0,6\text{--}0,8 \text{ g/kg}$ ideální tělesné hmotnosti/den. Dle našich zkušeností lze s výhodou užít ketoanalog esenciálních aminokyselin, které umožňují dlouhodobě udržet vyrovnanou dusíkovou bilanci a zachovat svalovou tkáň i při podávání nízkoengetické nízkoproteinové diety. Většinou se upravuje i metabolická acidóza a byl prokázán i efekt na endotelinové receptory.

S úpravou chuti k jídlu může pomoci i podávání sibutraminu, event. orlistatu. Nemocným vždy doporučujeme pohybovou aktivitu, většinou vytrvalostního charakteru, s fyzickou zátěží úměrnou stupni snížení renálních funkcí. Nemocní jsou pravidelně sledováni dietní sestrou, která kontroluje spolu s lékařem jejich připravený dietní režim.

Literatura

Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and cell cancer-a quantitative review. Br J Cancer 2001;85:984–990.

Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. Am J Tansplant 2005;5:2922–2928.

Kambham N, Markowitz GS, Valeri MM, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. Kidney Int 2001;59:1498–1509.

Taylor EN, Stampfer MU, Curham GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. JAMA 2005;293:455–462.