

Literatura

- Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–12.
- Chadban SJ, Braganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The Aus Diab study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S131–S138.
- John R, Webb M, Young A, et al. Unreferred chronic kidney disease: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:825–835.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S17–S31.
- KEEP: Kidney Early Evaluation Programme. Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2005;45(Suppl 2):S1–S135.
- Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007;50:169–180.
- Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, PREVEND Study Group, et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005;67:1967–1973.

Těhotenství u nemocných s chronickou renální insuficiencí – vliv na renální funkce matky a prognóza plodu

Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007;49:753–762.

Informace o vlivu onemocnění ledvin na prognózu těhotenství a vývoj renální funkce u matky jsou nedostatečné. Obvykle se soudí, že u pacientek s normální nebo jen mírně sníženou renální funkcí nemá onemocnění ledvin (snad s výjimkou FSGS a IgA nefropatie) nepříznivý vliv na prognózu plodu a renální prognózu matky, u podstatné části (23–43 %) pacientek se středně těžkou až těžkou chronickou renální insuficiencí ale dochází dle literárních údajů v souvislosti s graviditou k rychlému vývoji terminálního selhání ledvin (Jones et al., 1996).

Cílem komentované multicentrické studie bylo zjistit, zda má těhotenství nepříznivý vliv na vývoj renální funkce u žen se vstupní glomerulární filtrací (GF) $< 1,0$ ml/s/1,73 m² a identifikovat prognostické faktory, které by mohly pomoci v odhadu renálního rizika zvažovaného těhotenství.

Do studie byly zařazeny pacientky s preexistujícím renálním onemocněním a sérovou koncentrací kreatininu před otěhotněním vyšší než 124 μmol/l (nebo GF < 60 ml/min/1,73 m²), těhotenstvím trvajícím alespoň 20 týdnů a dobou sledování alespoň jeden rok (v průměru 39 měsíců) nebo do zahájení dialyzační léčby. GF byla kalkulována na základě rovnice MDRD se čtyřmi proměnnými (kreatinin, věk, pohlaví, etnikum). Rychlost progresse renální insuficience byla změřena (v ml/min/měsíc) jak před zahájením, tak po skončení gravidity. Pacientky byly rozděleny do čtyř skupin podle kalkulované GF (< 40 ml/min/1,73 m², > 40 ml/min/1,73 m²) a proteinurie (< 1 g/24 h, > 1 g/24 h). Hypertenze byla definována jako krevní tlak $> 140/90$ mm Hg při třech opakovaných měřeních a zhoršení hypertenze bylo definováno jako vzestup diastolického krevního tlaku alespoň o 20 mm Hg nebo zahájení antihypertenzní léčby u dříve normotenzní pacientky. Zhoršení proteinurie bylo definováno jako zdvojnásobení proteinurie u pacientek se vstupní proteinurií < 1 g/24 h nebo jako vzestup proteinurie > 3 g/24 h u pacientek se vstupní proteinurií > 1 g/24 h. Hlavním sledovaným parametrem byla změna rychlosti poklesu GF, dalšími sledovanými parametry byly čas do dosažení poloviční hodnoty vstupní GF, předčasný porod (před 37. týdnem gravidity), intrauterinní úmrtí plodu, úmrtí novorozence do 28. dne života a perinatální úmrtí (součet obou předchozích).

Do studie bylo postupně zařazeno 58 pacientek, hodnoceno ale nakonec mohlo být pouze 49 pacientek z 16 center průměrného věku $28,6 \pm 5,5$ let. Z nich 51 % bylo již před zahájením těhotenství hypertenzních a u 41 % z nich bylo příčinou snížené renální funkce onemocnění glomerulů. Pacientky s diabetem a jinými systémovými onemocněními nebyly do studie zařazeny. Střední hodnota kreatininu byla 150 μmol/l (rozmezí 106–530 μmol/l), střední kalkulovaná glomerulární filtrace byla 0,65 ml/s/1,73 m² (rozmezí 0,22 ml/s/1,73 m² až 0,90 ml/s/1,73 m²) a střední proteinurie byla 0,99 g/24 h (rozmezí 0–4 g/24 h).

Průměrná kalkulovaná GF před otěhotněním a po porodu byla $0,58 \pm 0,20$ a $0,5 \pm 0,23$ ml/s. Změna rychlosti poklesu GF (z $0,5 \pm 0,3$ ml/min/měsíc na $0,55 \pm 0,8$ ml/min/měsíc) nebyla významná. Rychlost poklesu GF po porodu nebyla ovlivněna ani úrovní GF před otěhotněním, ani přítomností či nepřítomností hypertenze, ani léčbou inhibitory ACE či antagonisty angiotensinu před otěhotněním. U pacientek s proteinurií před otěhotněním < 1 g/24 h byla tendence k pomalejšímu poklesu GF než před otěhotněním, naopak u pacientek s proteinurií > 1 g/24 h byl pokles GF po porodu významně rychlejší než před otěhotněním. Proteinurie před otěhotněním > 1 g/24 h byla jediným nezávislým prediktorem rychlejšího poklesu GF po porodu.

Ke statisticky významnému zrychlení progresse chronické renální insuficience došlo po porodu pouze u pacientek s GF < 40 ml/min/1,73 m² a proteinurií > 1 g/24 h (z $0,55 \pm 0,38$ na $1,17 \pm 1,23$ ml/min/měsíc, tj. o 0,62 ml/min/měsíc). U 12 žen došlo po porodu k zdvojnásobení rychlosti ztráty glomerulární filtrace (u sedmi žen s nízkou GF a proteinurií > 1 g/24 h, u jedné ženy s nízkou GF a nízkou proteinurií, u jedné ženy s vysokou proteinurií a vysokou GF a u dvou žen s vysokou GF a nízkou proteinurií).

V průběhu těhotenství byla u pacientek s nízkou proteinurií a vysokou GF pozorována (stejně jako u zdravých žen) tendence k poklesu sérového kreatininu, u pacientek s vyšší proteinurií a nízkou GF byl tento jev méně výrazný. Sérová koncentrace kreatininu stoupla po porodu ve srovnání s hodnotou před otěhotněním v celém souboru statisticky významně ze 185 na 229 μmol/l, při analýze podskupin byl tento vzestup významný pouze u pacientek s vysokou proteinurií a nízkou GF (z 229 na 327 μmol/l).

Během 37 měsíců poporodního sledování byla u 15 pacientek zahájena dialyzační terapie a u dalších pěti pacientek došlo k poklesu GF na polovinu vstupní hodnoty. S kratším renálním „dožitím“ byla spojena pouze kombinace vysoké proteinurie a nízké glomerulární filtrace.

Ke zhoršení preexistující hypertenze nebo vzniku nové hypertenze došlo v průběhu těhotenství u devíti pacientek, ke zhoršení proteinurie u 11 pacientek a u devíti pacientek došlo ke zhoršení hypertenze i proteinurie. Ze 49 těhotenství skončilo jedno těhotenství smrtí plodu in utero a 48 těhotenství skončilo porodem živého dítěte. Jedno dítě porozené v 32. týdnu s porodní hmotností 2,2 kg zemřelo osm dní po porodu na syndrom dechové tísně (perinatální mortalita byla tedy 4 %). Děti s porodní hmotností $< 2,5$ kg se narodily 5,2krát častěji u pacientek s glomerulární filtrací < 40 ml/min/1,73 m² a proteinurií > 1 g/24 h.

U žádné z 13 žen, které před těhotenstvím užívaly inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu (ve všech případech byly tyto léky vysazeny před otěhotněním), nebyly zaznamenány malformace plodu ani poruchy tvorby amniotické tekutiny.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie představuje největší publikovanou sestavu zabývající se vlivem těhotenství u žen s chronickým onemocněním ledvin stadia 3–5 na vývoj renální funkce matek. Při hodnocení celého souboru pacientek autoři dospěli k závěru, že těhotenství neurychluje progresi renální insuficience přes poporodní vzestup sérového kreatininu. V podskupině 15 nemocných s vysokou proteinurií a nízkou glomerulární filtrací byl ale významný poporodní vzestup sérového kreatininu provázen zdvojnásobením rychlosti poklesu renální funkce. U těchto pacientek byla zhoršena i prognóza plodu (zvýšené riziko plodů s porodní hmotností < 2,5 kg). Poměrně překvapivě neměly na renální prognózu matky ani prognózu plodu významný vliv další faktory, jako věk matky, renální diagnóza nebo hypertenze.

Negativní vliv nízké GF před otěhotněním na zhoršení renální funkce po porodu byl popsán již Jonesem a spol. (1996). V této studii však chybělo srovnání rychlosti progresu renální insuficience před otěhotněním a po porodu. Podobně byl již v minulosti popsán negativní vliv velké proteinurie před otěhotněním na renální prognózu matky (Hemmelder et al., 1995). V komentované studii měly špatnou fetální prognózu i špatnou renální prognózu se zrychlením poklesu GF po porodu pacientky s kombinací nízké GF a vysoké proteinurie. Pacientky v této skupině měly sice častěji v průběhu těhotenství zhoršení hypertenze a/nebo proteinurie (symptomy preeklampsie), ale rozdíl nebyl statisticky významný, dlouhodobé zhoršení renální funkce tedy nelze vysvětlit pouze nasedající preeklampií.

Autoři sami správně zdůrazňují omezení své studie: relativně malý soubor bělošských pacientek s relativně nízkou váhou (55 kg) neumožňuje odhadnout riziko chronického onemocnění ledvin stadia 3–5 u žen s nadváhou či žen jiných etnik, malý počet nemocných také neumožňuje spolehlivě zhodnotit vliv dalších rizikových faktorů, např. hypertenze nebo renální diagnózy. Ze studie také byly vyloučeny pacientky s diabetem, systémovým lupus erythematoses a dalšími systémovými onemocněními.

Perinatální mortalita dětí žen s chronickým onemocněním ledvin stadia 3–5 byla poměrně nízká (jen 4 %), přesto je však třikrát vyšší než v běžné italské populaci. Významné bylo zastoupení plodů s nízkou porodní hmotností. V některých případech byl předčasný porod indikován porodníkem vzhledem k růstové retardaci plodu či zhoršení hypertenze nebo renální funkce matky.

Závažnost komentované studie lze dokumentovat i tím, že *American Journal of Kidney Diseases* věnoval studii editorial (Lindheimer, 2007). Autoři komentáře zdůrazňují velkou vzácnost pokročilé chronické renální insuficience u těhotných (0,002–0,01 %, Modena et al., 2006), která způsobila, že nábor pacientů do komentované studie trval 23 let. Zatímco nízké fetální i renální riziko pacientek s jen lehce sníženou renální funkcí je relativně dobře dokumentováno, největším přínosem komentované studie je průkaz nízkého fetálního i renálního rizika u pacientek s pokročilejší chronickou renální insuficiencí (40–60 ml/min/1,73 m²).

Závěry komentované studie jsou velmi důležité pro klinickou praxi. Pacientky se středně těžkou renální insuficiencí (stadium 3, GF 40–60 ml/min/1,73 m²) mají v případě otěhotnění relativně nízké riziko zhoršení renální funkce v poporodním období a také prognóza plodu je dobrá. Velké opatrnosti je ale třeba u žen s GF < 40 ml/min/1,73 m² a proteinurií > 1 g. Těhotenství těchto žen jsou spojena s velkým fetálním i renálním rizikem a tyto nemocné by měly být sledovány ve specializovaných centrech, ve kterých úzce spolupracuje gynekolog s porodníkem a kde je zajištěna špičková intenzivní péče o novorozence.

Literatura

Hemmelder MH, de Zeeuw D, Fidler V, et al. Proteinuria: a risk factor for pregnancy-related renal function decline in primary glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1995;26:187–192.

Jones D, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:2441–2553.

Lindheimer MD, Davison JM. Pregnancy and CKD: any progress? *Am J Kidney Dis* 2007;49:729–731.

Problematika obezity po transplantaci ledviny

Kent PS. Issues of obesity after kidney transplantation. *J Ren Nutr* 2007; 17:107–113.

Dle dat USRDS (United States Renal Data System) bylo v roce 2005 v USA 430 000 nemocných léčených pro nezvratné selhání funkce ledvin. Ve stejném roce bylo provedeno 15 000 transplantací ledviny. Rozvoj obezity představuje velmi častou metabolickou komplikaci s prevalencí 25–35 % v prvním roce po transplantaci. Vliv obezity na progresi renálního onemocnění je sledován v řadě studií s převážně pozitivními nálezy. Naproti tomu, studie u dialyzovaných nemocných ukázaly, že nemocní s BMI > 30 kg/m² měli lepší krátkodobé výsledky přežívání než pacienti s BMI < 25 kg/m². (Rozdíl je zřejmě v tom, že nemocní s nízkým BMI měli významný stupeň katabolismu, což bezprostředně ovlivnilo jejich energetický metabolismus, zatímco nepříznivý metabolický účinek obezity se projeví především kardiovaskulárními komplikacemi a rozvojem diabetu až v delším časovém horizontu.)

Obezita po transplantaci ledviny je vzhledem ke svému charakteru typu viscerální obezity považována za rizikový faktor. Nicméně závěry nejsou ve všech studiích stejné, vzhledem k různé metodice hodnocení vlivu obezity.

Jednoznačně se zvyšuje v posledních deseti letech prevalence obezity v populaci, ale také v kohortě transplantovaných pacientů. Friedman v demografické studii prokazuje 32% navýšení výskytu obezity definované dle body mass indexu v kategorii 25–29,9 kg/m² a dokonce 116% vzestup u nemocných s BMI ≥ 30.

Obezita je často spojena s vyšším výskytem hypertenze, diabetu 2. typu, srdečních komplikací, dyslipidémie. Data z US waiting listu dokládají, že 52 % nemocných s BMI ≥ 30 má kardiovaskulární obtíže. Některá pracoviště proto vylučují nemocné s vysokým stupněm obezity (BMI > 35) z transplantace.

K analýze dat u nemocných po transplantaci ledviny s obezitou byly užity databáze CINAHL (1982–2004), MEDLINE (1966–2004) a Healthstar (1975 až současnost). Pro srovnání dat různých studií byly k charakteristice obezity použita hodnota BMI. Hodnoty BMI 25–29,9 byly definovány jako nadváha, 30–39,9 jako obezita a BMI > 40 jako extrémní obezita.

Přírůstek hmotnosti po transplantaci je obecným rysem pro předtransplantačně obézní a neobézní pacienty. Účastní se zde více faktorů a velmi významnou roli hraje zvýšený příjem energie, vliv léčby kortikoidy, úprava parametrů vnitřního prostředí při obnově funkce ledviny, úbytek fyzické aktivity, genetické predispozice, věk, pohlaví, etnikum a sociálně-ekonomické zařazení.

Již přírůstek hmotnosti se zmnožením tukové tkáně dlouhodobě nepříznivě ovlivňuje vyšší krevního tlaku, sacharidový a lipidový metabolismus. Porucha sacharidového metabolismu a nově vzniklý potransplantační diabetes mellitus (NODAT) jsou relativně časté (3–20%). Nejčastější výskyt je již časně po transplantaci, obvykle první dva měsíce.