

progresi renální insuficience přes porodní vzestup sérového kreatininu. V podskupině 15 nemocných s vysokou proteinurií a nízkou glomerulární filtrací byl ale významný porodní 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 lehkou 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 porodním 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.

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 komplikací 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.

Otázka, zda obezita může ovlivnit časnou afunkci transplantované ledviny (DGF), není dosud jasně zodpovězena. DGF může souviset s obtížnější technikou chirurgického výkonu, horší hojitelnosti operační rány, event. již předtransplantačním diabetem. Z tohoto aspektu má však značný význam predikce dlouhodobě horší funkce při DGF. Vliv obezity na dlouhodobý rozvoj funkce transplantované ledviny také není jednoznačný. Z devíti analyzovaných studií byl pokles renální funkce související s obezitou prokázán ve čtyřech z nich. Pirch a spol. hodnotili imunologické příčiny ztráty štěpu pět let po transplantaci a zjistili 75% přežívání funkčních štěpů u obézních oproti 96% u neobézních ($p > 0,01$). Gill a spol. též prokazovali v souboru 851 spárovaných pacientů zhoršení přežívání funkčních ledvin pět let po transplantaci u obézních (42 %) oproti neobézním (66 %) ($p < 0,02$).

Hlavní riziko obezity po transplantaci však spočívá v ovlivnění mortality při rozvoji kardiovaskulárních komplikací.

Glanton a spol. na základě dat z USRDS databáze vyvodili, že i obézní nemocní v čekací listině profitují z transplantace ve srovnání s pokračující dialýzou. Jednoleté přežívání u obézních činilo 82 %, dvouleté 68 %. V další studii stejní autoři srovnávali výsledky mortality kohorty 7 443 obézních a 23 219 neobézních nemocných. Incidence mortality v kohortě obézních činila 3,3 případy/100 pacientů/rok a 6,3 případů/100 pacientů/rok při dialýze (nemocní byli v čekací listině). Přínos transplantace ve srovnání s dialýzou nebyl průkazný u pacientů s BMI > 41 .

Vzhledem k multifaktoriální etiologii rozvoje aterosklerotických změn u nemocných po transplantaci ledviny, není také přímá jednoduchá korelace mezi obezitou a kardiovaskulárními komplikacemi především do pěti let po transplantaci.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Autorka přehledového článku sledovala obezitu po transplantaci. Tato otázka je však v nefrologii mnohem širší a u nemocných po transplantaci představuje modelovou souboru více faktorů. V posledních desetiletích se obezita stala medicínským problémem. Z dat US registru z roku 2005 vyplývá, že 31 % dospělých má BMI ≥ 30 . Podobná data jsou i z evropských zemí. Zvláště závažný je pak výskyt obezity související s diabetem 2. typu a rozvojem metabolického syndromu (MS). Ten byl definován centrální obezitou (obvod pasu > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen), hypertriglyceridemií, nízkou koncentrací HDL cholesterolu, hyperglykemií na lačno s inzulinorezistencí a hypertenzí. K diagnóze MS pak stačí přítomnost tří příznaků.

V současné době byla tato kritéria dále upravena Mezinárodní diabetologickou federací s ohledem na etnikum: pro Evropany jsou hodnoty obvodu pasu > 94 cm u mužů a > 80 u žen. Velmi významné jsou však přidružené poruchy, především hyperurikémie, zvýšená hodnota inhibitoru plasminového aktivátoru 1, fibrinogenu, zvýšené hodnoty protizánětlivých cytokinů, zvýšená aktivita sympatického nervového systému a systému RAAS. Je zvýšena resorpce Na v proximálním tubulu, což významně ovlivňuje hypertenzi.

Také proteinurie či mikroalbuminurie patří k typickým rysům syndromu, často v souvislosti s endoteliální dysfunkcí. Tuková tkáň má významnou endokrinní aktivitu. Tukové buňky produkují TNF α , IL-6, MCP-1, CRP, PAI-1, resistin, volné mastné kyseliny a angiotensinogen, které zvyšují inzulinovou rezistenci. Z tohoto aspektu má opačný účinek adiponektin, často snížený u obézních. Snížení adiponektinu v tukové tkáni vede k potlačení aktivity PPAR γ . U osob s onemocněním ledvin může být obezita spojena přímo s rozvojem glomerulopatie (nejčastěji FSG) a akcentací proteinurie. Vedle výše uváděných faktorů ovlivňujících dysfunkci endotelu a hypertenzi hraje

klíčovou roli i dlouhotrvající intraglomerulární hypertenze s hyperfiltrací vedoucí ke zvýšení průtoku plazmy ledvinami, arteficiálnímu navýšení glomerulární filtrace a ke zvýšení filtrační frakce. Samotný mechanismus hyperfiltrace může být vyvolán následujícími příčinami:

- 1) zvýšením příjmu proteinů a soli vedoucího k vazodilataci,*
- 2) aktivací tubulo-glomerulárního feedbacku vedoucího ke zvýšené resorpci Na v proximálním tubulu,*
- 3) hyperinzulinémií vedoucí k přímé vazodilataci vas efferens a současně vlivem angiotensinu II a katecholaminů na vazokonstrikci vas efferens. Z tohoto aspektu je závažné zjištění, že obezita představuje zvláště riziko u nemocných se sníženým počtem nefronů (solitární ledvina či nízká porodní váha s nižším počtem nefronů).*

Tento náález je velmi významný též po transplantaci ledviny, kdy je, jak bylo uvedeno v článku, výskyt viscerální obezity velmi častý. Vedle výše uvedených faktů je nutno zmínit i vliv dlouhodobé immunosupresivní léčby. Zde mají hlavní nepříznivý vliv kortikoidy (inzulinová rezistence), a to i v relativně malých dávkách. Uplatňují se však i inhibitory kalcineurinů a přes původní studie, preferující spíše tacrolimus před cyklosporinem s ohledem na jeho větší vliv na metabolismus lipidů, recentní studie DIRECT (jak uvedeno v Postgraduální nefrologii č. 3/2007) prokazuje, že nemocní léčení tacrolimem mají v prvních šesti měsících po transplantaci vyšší výskyt nově vzniklého diabetu či vyšší glykémii na lačno (snížení sekrece inzulinu).

Literatura

Danovitch GM, Harihara S, Pirsch J, et al. Management of the waiting list for cadaveric kidney transplants: report of a survey and recommendations by the clinical practice guidelines committee of American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:528–535.

Friedman AN, Maskulin DC, Rosenberg IH, et al. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003;41:480–487.

Glanton CW, Kao T, Cruess D, et al. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int* 2003; 63:647–653.

Hricik DE. Weight gain after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001;38: 409–410.

Pirsch JD, Armbrust MJ, Knechtce SJ, et al. Obesity as a risk factor following renal transplantation. *Transplantation* 1995;59:631–647.

Sójový protein v dietě zlepšuje endoteliální dysfunkci u nemocných po transplantaci ledviny

Cupisti A, Ghiadoni L, D'Alessandro C, et al. Soy protein diet improves endothelial dysfunction in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transpl* 2007; 22:229–234.

Řada studií prokazuje zvýšené riziko kardiovaskulární morbidity a mortality při rozvoji endoteliální dysfunkce. Léčebné postupy vedoucí k úpravě či zlepšení endoteliálně dependentní vazodilatace potenciálně představují významný faktor ke snížení výskytu či dokonce prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Z tohoto aspektu dosud nebyl sledován vliv sójového proteinu v dietě. Sójový protein je u pacientů s onemocněním ledvin užíván převážně jako součást nízkoproteinových diet při konzervativním léčení chronických renálních onemocnění (stadium 2–4 dle K/DOQI guidelines). Sójový protein je významný nejen z hlediska příjmu vysoce biologicky kvalitní rostlinné bílkoviny, ale také svým obsahem fytoestrogenů (isoflavonu) s určitou estrogení a antioxidační aktivitou. Antioxidační aktivita by mohla vysvětlit možný efekt sójového proteinu na endoteliální funkci u primátů a v humánních studiích.