

Paradox obezity je modifikován současnou přítomností zánětu

Stenvinkel P, Gillespie IA, Tunks J, et al.; ARO Steering Committee. *Inflammation Modifies the Paradoxical Association between Body Mass Index and Mortality in Hemodialysis Patients*. J Am Soc Nephrol 2015 Nov 13. pii: ASN.2015030252. [Epub ahead of print]

Vztah obezity a vysokého body mass indexu (BMI) je zřejmě mnohem komplikovanější, než se předpokládalo. Obezita je rizikovým faktorem řady onemocnění, ale na druhé straně je vysoký BMI paradoxně u stejných chronických onemocnění spojen s lepším přežitím. Tento paradox obezity byl pozorován u terminálního selhání ledvin stejně jako v časnějších stádiích chronického onemocnění ledvin, ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, revmatoidní artritidy, diabetes mellitus 2. typu, nádorů, demence či u srdečního selhání. Řada studií byla ale kritizována, protože blíže nehodnotily typ obezity, svalovou hmotu, závažnost onemocnění či přidružená onemocnění. Dalším potenciálním problémem může být výběr nemocných pro studie. Nicméně pokud uvažujeme o vztahu BMI a přežití, stále zůstávají nezodpovězené otázky, především jakým způsobem ovlivňuje vysoký BMI lepší přežití a zda mají být podporovány přírůstky hmotnosti a obezita ve skupinách nemocných, kde se obezita ukázala být výhodou. U zmíněných onemocnění, kde byl popsán tento paradox obezity, je častý přetrvávající mírný zánět. V přeložené práci se proto autoři snaží zhodnotit, zda vysoké hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo nízké koncentrace albuminu v séru jako známky zánětu nějakým způsobem ovlivní vztah mezi vysokým BMI a lepším přežitím dialyzovaných nemocných.

Sledovanou populaci tvořila kohorta AROii, která zahrnovala incidentní dospělé hemodialyzované (HD) pacienty v 15 evropských zemích ve 312 dialyzačních centrech Fresenius Medical Care (FMC), kteří byli prospektivně sledováni. Byly získány jejich demografické, laboratorní a komplexní medicínské údaje. V letech 2007–2009 bylo vybráno celkem 11 165 nemocných, kteří přípa-

dali v úvahu pro sledování. Někteří z nich ale nakonec z různých důvodů do sledování zahrnutí nebyli (např. HD nikdy nebyla zahájena, anamnéza transplantace ledviny či peritoneální dialyzační léčba při vstupu do studie), další nedokončili tříměsíční vstupní období. U 3 656 nemocných z celkového počtu zbývajících chyběly některé z nezbytných údajů (hodnoty BMI, CRP či albuminu), takže ve výsledku bylo v této studii hodnoceno 5 904 nemocných. Tito nemocní byli pro statistické hodnocení rozděleni do pěti skupin dle BMI (kvintily Q1: < 21,5 kg/m²; Q2: 21,5–24,0 kg/m²; Q3: 24,0–26,4 kg/m²; Q4: 26,4–29,8 kg/m²; Q5: > 29,8 kg/m²). Základní biochemické a hematologické parametry byly rutinně stanoveny nalačno před zahájením dialyzační procedury. Pro výpočet BMI byla použita tělesná hmotnost po dialýze. Všichni nemocní pak byli sledováni do vývoje událostí, které byly předmětem zájmu, byli vyřazeni ze studie z důvodu transplantace či ztracení ze sledování (> 45 dní mimo FMC) nebo byli sledováni do ukončení studie 31. 3. 2013. Pro statistickou analýzu byl použit program SAS. Byla provedena časově závislá analýza přežití (Kaplanova–Meierova analýza, Coxova regresní analýza – tři modely – první model bez adjustace, další s adjustací na demografické faktory a na anamnézu a poslední model s adjustací na další možné zkreslující faktory). Hodnoceno bylo přežití v jednotlivých kvintilech BMI a také po rozdělení každého kvintilu na nemocné s přítomností zánětu a bez přítomnosti zánětu. Dále se autoři věnovali konkrétním příčinám úmrtí – kardiovaskulární a nekardiovaskulární mortalitě.

Přítomnost známek zánětu byla zjištěna u více než poloviny nemocných (u 3 231 nemocných byla hodnota CRP ≥ 10 mg/l, u 2 559 nemocných koncentrace albuminu ≤ 35 g/l, u 950 nemocných byly zaznamenány změny obou ukazatelů současně). Přítomnost zánětu byla spojena s vyšším věkem, častějším použitím katétru, častějším výskytem kardiovaskulárních onemocnění a nádorových onemocnění v anamnéze, častějšími hospitalizacemi, nižší hodnotou hemoglobinu, s nižší hodnotou kreatininu a s vyšší hodnotou ferritinu. Pro další analýzu byli nemocní rozděleni do pěti skupin – kvintilů dle BMI – a jako referenční skupina byli vybráni nemocní v Q5 (BMI > 29,8 kg/m²) bez přítomnosti známek zánětu. Medián doby sledování byl 36,7 měsíce. V průběhu této doby 1 929 nemocných zemřelo (v 822 případech byla příčina kardiovaskulární), 655 nemocných skončilo z důvodu transplantace a 1 183 bylo ztraceno ze sledování. Jednotlivé vrstvy (kvintily dle BMI) se z hlediska přežití v Kaplanově–Meierově analýze odlišily již v prvním roce sledování a rozdíly byly nejvíce patrné u extrémů – nejhorší přežití v Q1 a nejlepší přežití v Q5. Pokud byla do analýzy zahrnuta i přítomnost či nepřítomnost zánětu, horší přežití nemocných se známkami zánětu bylo patrné prakticky okamžitě v průběhu sledování. Vyšší mortalita u nemocných s přítomností zánětu byla statisticky významná ($p < 0,001$). V plně adjustované časově závislé Coxově regresní analýze byla celková mortalita u nemocných bez zánětu vyšší jen v nejnižším kvintilu dle BMI (Q1; poměr rizik [HR] 1,80, 95% interval spolehlivosti [95% CI] 1,26–2,56). U kvintilů s vyšším BMI nebyl u pacientů bez zánětu pozorován protektivní účinek. Naopak vyšší BMI byl spojen s nižší celkovou mortalitou nemocných se zánětem – v plně adjustované analýze HR (95% CI) pro Q1: 5,63 (4,25–7,46), Q2: 3,88 (2,91–5,17), Q3: 2,89 (2,16–3,89), Q4: 2,14 (1,59–2,90) a Q5: 1,77 (1,30–2,40). Vliv BMI na osud nemocných a jeho modifikace v důsledku zánětu byly patrnější u mortality z jiných než kardiovaskulárních příčin, naopak u mortality z kardiovaskulárních příčin byl účinek jen minimální.

Autoři shrnují, že paradox obezity je modifikován současnou přítomností zánětu. Vysoký BMI tak představuje výhodu pro

přežití v případech zánětu, ale bez přítomnosti zánětu je jeho vliv podstatně menší a vztahuje se jen na skupinu nemocných s nejnižším BMI.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Autoři článku se zaměřují na hodnocení paradoxu obezity, tedy na výhodu obezity z hlediska přežití u hemodialyzovaných nemocných, přičemž v běžné populaci je naopak považována za rizikovou. Ukazují, že obezita (zvýšený BMI) má u hemodialyzovaných nemocných protektivní účinky v případě současného zánětu definovaného jako zvýšená hodnota CRP (≥ 10 mg/l) a/nebo snížená koncentrace albuminu (≤ 35 g/l), ale že tento účinek je výrazně oslaben u nemocných, kteří nemají uvedené známky zánětu. Celková mortalita nemocných se v případě zánětu zvyšuje se snižujícím se BMI. Dále popisují vyšší mortalitu nemocných s BMI < 21,5 kg/m² i bez přítomnosti zánětu.

Jde o studii s velkým počtem nemocných, která pro hodnocení využívá běžně dostupné ukazatele, jako je BMI, CRP a albumin. Za základ, tedy jako referenční skupina, byla vybrána skupina nemocných s BMI v 5. kvintilu, tedy > 29,8 kg/m², protože v předchozích studiích bylo prokázáno, že pacienti s nejvyšším BMI léčení hemodialýzou mají nejlepší prognózu. Na skupinu nemocných léčených hemodialýzou musíme tedy i při statistickém hodnocení pohlížet úplně jinak než na běžnou populaci, kde by naopak tyto hodnoty BMI byly spojeny s vysokým zdravotním rizikem. Protektivní účinek vysokého BMI je patrný především na mortalitu z jiných než kardiovaskulárních příčin, naopak dopad na mortalitu z kardiovaskulárních příčin je v adjustovaném statistickém modelu jen minimální. Z hlediska kardiovaskulární mortality tedy obezita nemá jednoznačně protektivní účinek, ale pokud jde o příčiny úmrtí, mortalita z jiných než kardiovaskulárních příčin převyšuje mortalitu z kardiovaskulárních příčin, i když určení hlavní příčiny úmrtí je často složité a nemusí být zcela jednoznačné. Znamená to, že pro nemocné léčené hemodialýzou je z prognostického hlediska stále lepší být obézní, i když je to nebude více chránit např. před infarktem myokardu.

Autoři jsou si vědomi faktu, že hodnotí pouze BMI, nikoli tělesnou konstituci, množství svalové hmoty a množství tuku. Také např. pro diagnózu metabolického syndromu není BMI směrodatný, kritéria zahrnují obvod pasu, krevní tlak, glykémii a koncentraci triglyceridů a HDL cholesterolu v séru. Na druhé straně je třeba si uvědomit, že BMI počítaný jako hmotnost (kg)/výška (m)² představuje ukazatel, který je jednoduše k dispozici. Pro hodnocení byli pacienti rozděleni podle BMI do pěti skupin, nejde tedy o rozdělení podle tabulek pro běžnou populaci, kdy je za obezitu považován BMI > 30 kg/m² (v asijské populaci např. ale již nižší hodnoty – > 25 kg/m², někdy > 27 kg/m²). Vlivem tohoto hodnocení 1. kvintil, tedy – skupina s nejnižším BMI, zahrnuje nemocné s BMI < 21,5 kg/m², tedy jak nemocné, kteří by v běžné populaci byli hodnoceni jako normální, tak i podvyživené nemocné (hranice podvyživenosti BMI < 18,5 kg/m²). Autoři diskutují možné příčiny zvýšené mortality nemocných s nízkým BMI a uvažují o charakteristice této skupiny. Zmiňují především psychosociální faktory, sníženou chuť k jídlu u nemocných s depresí či možný abúzus drog. Dále uvažují o možném vlivu kouření. Údaj o kouření bohužel nebyl asi u třetiny nemocných k dispozici, nicméně ani vyřazení těchto nemocných ze studie neovlivnilo její výsledky. Zánět a především sepsa představuje komplexní neuroimunoendokrinní odpověď organismu, která je ovlivněna předchozím stavem organismu, tedy mj. věkem a přidruženými nemocnými. V případě stresového hladovění a vystupňovaného katabolismu je pak dostatek substrátů, tedy energetické zásoby, zjevnou výhodou.

Jako markery zánětu byly použity CRP a albumin. Autoři sami připouštějí, že nebyl měřen např. interleukin 6 (IL-6). Podobně můžeme zmínit orosomukoid, který měl např. v některých našich studiích lepší výpovědní hodnotu než CRP. Je třeba rovněž mít na paměti, že CRP je sice citlivý, ale nespecifický marker s krátkým poločasem asi 24 hodin. Autoři jsou si možných změn biochemických parametrů v čase vědomi, proto použili časově závislé statistické metody. Albumin (poločas asi 20 dní) je podobně jako prealbumin či transferrin nejen negativním reaktantem akutní fáze, ale též nutričním parametrem, nicméně u dialyzovaných nemocných je více zdůrazňován jeho vztah k zánětu.

Můžeme shrnout, že vyšší BMI je u nemocných léčených hemodialýzou z hlediska jejich prognózy výhodou, pokud mají současně zánět. V případě, že známky zánětu nejsou u nemocných přítomny, je pro ně stále nevýhodné mít nízký BMI ($< 21,5 \text{ kg/m}^2$), nicméně zvýšený BMI ($> 29,8 \text{ kg/m}^2$) již není výhodou proti BMI v rozpětí $21,5\text{--}29,8 \text{ kg/m}^2$. Nemocní s nízkým BMI tedy představují rizikovou skupinu především v případě současného zánětu. Namísto je podrobnější analýza možných příčin tohoto stavu, na které by pak bylo možné reagovat, a tak zlepšit celkový stav a perspektivu těchto nemocných.

Literatura

Kalousová M, Benáková H, Kuběna AA, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as an independent mortality predictor in long-term hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2012;35:192–201.

Svačina Š, et al. Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galén, 2010, 505 s."