

# Bariatrická chirurgie snižuje riziko progrese chronického onemocnění ledvin

Friedman AN, Wahed AS, Wang J, et al.

*Effect of bariatric surgery on CKD risk. J Am Soc Nephrol 2018 Jan 15, doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017060707>*

Obezita je spojena přímo i nepřímo (diabetes, hypertenze) s vývojem a progresí chronického onemocnění ledvin (CKD). Bariatrická chirurgie je nejúčinnější a nejtrvalejší léčbou obezity s příznivým vlivem na její komplikace, včetně diabetu a hypertenze. U pacientů s obezitou a normální renální funkcí snižuje bariatrická chirurgie proteinurii a glomerulární hyperfiltraci.<sup>1-3</sup> Dosavadní data o vlivu bariatrické chirurgie na renální funkci u pacientů s CKD jsou zatím nedostatečná (malé studie, krátká doba sledování, nepřesné metody odhadu glomerulární filtrace). Dosavadní studie také nevyloučily zcela možnost, že pokles sérové koncentrace kreatininu je spíše než zlepšením glomerulární filtrace vyvolán ztrátou svalové hmoty.

Cílem komentované studie bylo posoudit vliv bariatrické chirurgie na riziko vzniku CKD, identifikovat rizikové faktory spojené se ztrátou renální funkce a vyloučit možnost změny svalové hmoty jako mechanismus pozorovaného účinku na sérovou koncentraci kreatininu.

Prospektivně byla studována longitudinální velká multicentrická kohorta 2 144 pacientů (79 % ženy, 87 % bělochů, medián věku 46 let, všichni starší 18 let) ze studie Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2 (LABS-2), jejímž primárním cílem bylo sledovat dlouhodobou účinnost a bezpečnost bariatrické chirurgie a její vliv na různé zdravotní parametry.<sup>4</sup> Nábor pacientů do studie probíhal mezi lety 2006–2009. U 71 % byl proveden žaludeční bypass (Roux-en-Y), u 24 % adjustovatelná laparoskopická bandáž žaludku.

Onemocnění ledvin bylo ve studii LABS-2 prespecifikovaným cílovým ukazatelem a u všech pacientů byla rutinně měřena sérová koncentrace kreatininu, cystatinu C a poměr albumin/kreatinin v moči. Riziko CKD bylo stanoveno na základě klasifikace KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) týkající se CKD.<sup>5</sup>

Podle rizika byli pacienti rozděleni do čtyř kategorií:

1. nízké riziko – odhadovaná glomerulární filtrace pro kreatinin a cystatin ( $eGFR_{cys} \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a poměr albumin/kreatinin < 30 mg/g kreatininu (tato kategorie zahrnovala i pacienty bez CKD);

2. střední riziko –  $eGFR_{cys} \geq 45$ –59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a poměr albumin/kreatinin < 30 mg/g kreatininu nebo  $eGFR_{cys} \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a poměr albumin/kreatinin 30–300 mg/g kreatininu;
3. vysoké riziko –  $eGFR_{cys}$  30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a poměr albumin/kreatinin < 30 mg/g kreatininu,  $eGFR_{cys}$  45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a poměr albumin/kreatinin 30–300 mg/g kreatininu nebo  $eGFR_{cys} \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a poměr albumin/kreatinin > 300 mg/g kreatininu;
4. velmi vysoké riziko –  $eGFR_{cys} < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a poměr albumin/kreatinin < 30 mg/g kreatininu nebo  $eGFR_{cys}$  30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a poměr albumin/kreatinin 30–300 mg/g kreatininu nebo  $eGFR_{cys}$  45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a poměr albumin/kreatinin > 300 mg/g kreatininu.

Tyto kategorie predikují nejen riziko CKD, ale i akutního poškození ledvin (AKI), kardiovaskulární riziko a celkovou mortalitu. Glomerulární filtrace byla odhadována podle rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)<sup>6</sup> v její novější verzi.<sup>7</sup>

Zastoupení pacientů v jednotlivých rizikových kategoriích bylo následující: 83,4 % nízké riziko, 11,9 % střední riziko, 3,4 % vysoké a 1,4 % velmi vysoké riziko. Podíl pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem byl tedy relativně velmi nízký.

Faktory, které byly významně a nezávisle asociovány s vysokým nebo velmi vysokým rizikem CKD, zahrnovaly: věk (relativní riziko 1,44 pro vzestup věku o každých pět let), mužské pohlaví (RR = 1,84), index tělesné hmotnosti (BMI) (RR = 1,24 pro každý vzestup BMI o 5 kg/m<sup>2</sup>) a hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) (RR = 1,79).

Do dlouhodobé analýzy bylo zahrnuto 1 807 pacientů, pro které byla k dispozici potřebná data (doba sledování dosahovala až sedmi let po bariatrické chirurgii). V rámci 2 144 původně zařazených pacientů bylo např. k dispozici roční sledování pro 1 449 z nich, čtyřleté sledování pro 1 216 pacientů a sedmileté sledování jen pro 824 pacientů. V kategorii s nízkým rizikem CKD při vstupu do studie

došlo ke zhoršení (k přesunu do kategorie s vyšším rizikem) jen u malé části (4–9 %) pacientů.

U velké části pacientů se středním rizikem CKD došlo v průběhu sledování ke snížení rizika. Po prvním roce se 63 % z nich přesunulo ze středního do nízkého rizika a po sedmi letech bylo v kategorii s nízkým rizikem 53 % pacientů a jen 5–8 % pacientů se přesunulo do kategorie s vysokým a velmi vysokým rizikem. U pacientů s vysokým rizikem byl vývoj podobný: 78 %, respektive 56 % z nich se přesunulo po jednom roce, respektive po sedmi letech do kategorie s nižším rizikem a jen u 3–10 % se ve stejné době riziko zvýšilo. U pacientů s velmi vysokým rizikem se riziko také snížilo – u 59 % po jednom roce a u 23 % po sedmi letech. U pěti pacientů se rozvinulo v průběhu sledování terminální chronické selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin (ve všech případech šlo o pacienty, kteří se nacházeli v kategorii s velmi vysokým rizikem). Výsledky se významně nelišily, ať byla glomerulární filtrace vypočtena na základě měření sérové koncentrace kreatininu, nebo cystatinu C.

Střední glomerulární filtrace se u pacientů po bariatrickém výkonu zlepšila, maxima dosáhla po dvou letech a pak opět mírně klesala jak v celé kohortě, tak v jednotlivých podskupinách s různým rizikem CKD. Poměr albumin/kreatinin zůstal v průběhu sledování v kategorii s nízkým rizikem stabilní, významně klesl v kategorii se středním a vysokým rizikem a stoupl v kategorii s velmi vysokým rizikem.

Protože bariatrická chirurgie vede nejen ke ztrátě tuku, ale i svalové hmoty<sup>8</sup> a protože je svalová hmota hlavním

zdrojem endogenního kreatininu, byla provedena dodatečná analýza dat, kde byla jako bazální použita data získaná rok po bariatrické chirurgii (aby byla vyloučena možnost, že jakékoliv zlepšení sérové koncentrace kreatininu je způsobeno pouze ztrátou svalové hmoty). Jen 5 % pacientů s nízkým vstupním rizikem přešlo v druhém roce do kategorie s vyšším rizikem a jen u 10 % z nich k tomu došlo po sedmi letech. Podstatná část pacientů s rizikem středním (51 % po dvou letech a 35 % po sedmi letech) a vysokým (58 % po dvou letech a 36 % po sedmi letech) se přesunula do kategorie s nižším rizikem, naopak ke zhoršení došlo jen u malé části pacientů (střední riziko – 10 % po dvou letech, 19 % po sedmi letech, vysoké riziko – 8 % po dvou letech, 20 % po sedmi letech). Ve skupině s velmi vysokým rizikem byl podíl pacientů, kteří se zlepšili, nižší (30 % po dvou letech a 36 % po sedmi letech). Výsledky se významně nelišily, ať bylo hodnocení glomerulární filtrace provedeno na základě měření sérové koncentrace kreatininu, nebo cystatinu C.

V multivariantní analýze souviselo vysoké nebo velmi vysoké riziko CKD se vstupním BMI, s HbA<sub>1c</sub>, s užíváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (ARB), s mužským pohlavím, s absencí soukromého pojištění a s méně výrazným poklesem hmotnosti. V modelu bylo možno nahradit HbA<sub>1c</sub> přítomností diabetu a procentuální pokles hmotnosti změnou obvodu pasu. Přítomnost hypertenze, vstupní systolický krevní tlak ani typ bariatrického výkonu neměly na riziko vzniku CKD v průběhu sledování žádný vliv.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Nejvýznamnějším nálezem komentované studie je průkaz příznivého vlivu bariatrické chirurgie na riziko vývoje a progresu CKD během sedmiletého sledování. Snížení rizika CKD bylo nejvíce vyjádřeno u pacientů s vysokým rizikem, ale příznivý vliv byl dokumentován i u pacientů se středním a velmi vysokým rizikem. Studie nově identifikovala kromě tradičních (mužské pohlaví, stupeň obezity, diabetes) některé další rizikové faktory vývoje CKD. Vyšší riziko spojené s užíváním ACEI nebo ARB může odrážet fakt, že jejich použití bylo vyhrazeno pro pacienty se závažnějším onemocněním, včetně přidružených onemocnění, vzhledem k datům, že ACEI a ARB jsou u pacientů s obezitou renoprotektivní. Není také překvapivé, že s lepší prognózou je spojen lepší přístup ke zdravotní péči. Důležité také je, že na snížení rizika CKD měl vliv úbytek hmotnosti, a nikoliv typ bariatrického výkonu. V jiné nedávné studii<sup>9</sup> byla odhadovaná glomerulární filtrace u pacientů s CKD 3–4, kteří podstoupili bariatrickou chirurgii, ve srovnání s kontrolními pacienty (bez bariatrické chirurgie) po třech letech o téměř 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vyšší. Rozdíl byl ale větší u pacientů, u kterých byl vytvo-

řen žaludeční bypass, než u pacientů, u nichž byla založena bandáž žaludku.

Předností této studie ve srovnání s předchozími studiemi je její velikost, multicentrický charakter, dlouhá doba prospektivního sledování a stanovení glomerulární filtrace pomocí kombinace kreatininu a cystatinu C.<sup>2,7</sup> Vzhledem k opakovanému měření albuminurie a výpočtu odhadované glomerulární filtrace bylo možné stanovit riziko CKD na základě kritérií KDIGO, která byla validována u více než 1,5 milionu osob a jsou pro hodnocení rizika progresu CKD lepší než hodnocení založené jen na odhadované glomerulární filtraci. Dodatečná analýza dat využívající jako vstupní hodnoty parametry získané jeden rok po bariatrické chirurgii (k vyloučení vlivu poklesu tělesné hmotnosti na sérovou koncentraci kreatininu) potvrdila data z původní analýzy. Bariatrická chirurgie tedy neovlivňuje sérovou koncentraci kreatininu jen v důsledku poklesu tělesné hmotnosti, ale má také příznivý vliv na renální funkci.

Důležitý rovněž je prokázaný přínos bariatrické chirurgie i pro pacienty s vyšším rizikem CKD, včetně pacientů s rizikem progresu do terminálního selhání ledvin. Rozhodování o even-

tuální bariatrické chirurgii je u těchto pacientů obtížnější, protože mají současně také zvýšené operační riziko. Přínos bariatrické chirurgie může být u pacientů s vysokým rizikem (a eventuálně také u starších pacientů) vyšší, než ukázala studie, protože je možné, že bez bariatrické chirurgie by u pacientů docházelo k rychlejší progresi rychleji. Zvýšení rizika CKD u malé části pacientů po bariatrické chirurgii nejspíše odráží progresi vlastního renálního onemocnění, ev. další možné faktory (akutní poškození ledvin, močové kameny nebo oxalátovou nefropatii), které byly také po bariatrické chirurgii popsány.<sup>10</sup> Uvedené otázky není možno na základě dat z této studie zodpovědět, protože v ní chyběla kontrolní skupina.

Komentovaná studie tedy může přispět ke zvýšenému zájmu o bariatrickou chirurgii u pacientů s CKD, přes náklady spojené s operací by bariatrická chirurgie měla být u pacientů s CKD nákladově efektivní (snížení rizika progresie do terminálního selhání ledvin, opakované hospitalizace u pacientů s CKD a s terminálním selháním ledvin).

Studie má pochopitelně i podstatná omezení, hlavním z nich je absence kontrolní skupiny a jen omezený podíl nemocných, kteří již vstupně měli CKD (což vysvětluje nízké riziko progresie do terminálního selhání ledvin). Není také jasné, zda jsou účinky bariatrické chirurgie srovnatelné u pacientů s různými primárními příčinami CKD. V této studii byla za příčinu CKD asi u jedné třetiny pacientů pokládána diabetická nefropatie a u většiny zbylých glomerulopatie asociovaná s obezitou (sekundární fokálně segmentální glomeruloskleróza),<sup>11</sup> u naprosté většiny pacientů ale nebyla provedena biopsie.

Léčba závažné obezity bariatrickou chirurgií byla tedy u většiny pacientů spojena se snížením rizika progresie CKD, zejména u pacientů se středním a vysokým rizikem. Bariatrická chirurgie by tak měla být zvažována u pacientů s rizikem CKD nejen ke zmírnění metabolických komplikací obezity, ale i jako možná prevence progresie CKD.

#### LITERATURA

1. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, et al. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1480–1486.
2. Friedman AN, Moe S, Fade WF, et al. Predicting the glomerular filtration rate in bariatric surgery patients. *Am J Nephrol* 2014;39:8–15.
3. Liu K, Zou J, Ye Z, et al. Effects of bariatric surgery on renal function in obese patients: a systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2016;11:e0163907.
4. Belle SH, Berk PD, Chapman WH, et al. Baseline characteristics of participants in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2 (LABS-2) study. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:926–935.
5. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2013;(Suppl. 3):S1–S150.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612.
7. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–29.
8. Carey DG, Pliego GJ, Raymond RL. Body composition and metabolic changes following bariatric surgery: effects on fat mass, lean mass and basal metabolic rate: six months to one-year follow-up. *Obes Surg* 2006;16:1602–1608.
9. Imam TH, Fischer H, Jing B, et al. Estimated GFR before and after bariatric surgery in CKD. *Am J Kidney Dis* 2016;69:380–388.
10. Friedman AN, Wolfe B. Is bariatric surgery an effective treatment for type II diabetic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:528–535.
11. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:453–471.