

Liečbou obezity k zlepšeniu kvality dvoch životov: kazuistika

Treating obesity to improve the quality of two lives: a case report

Norbert Nagy¹, Patrícia Kleinová^{1,2}, Tímea Blichová^{1,2}, Matej Vnučák^{1,2}, Karol Graňák^{1,2}, Monika Beliančinová^{1,2}, Tomáš Bolek¹, Matej Samoší¹, Martin Jozef Pécč¹, Jakub Jurica¹, Patrik Lecký¹, Zuzana Miertová¹, Marián Mokáň¹, Ivana Dedinská^{1,2}

¹I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

²Transplantačno-nefrologické oddelenie UNM, Martin

✉ **MUDr. Martin Jozef Pécč** | martinjpec@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 3. 2024

Prijaté po recenzii | Accepted 5. 4. 2024

Abstrakt

Liečba obezity je v dnešnej dobe veľkou témou. Poznáme mnoho možností liečby, pričom jej použitie sa líši na základe hodnoty BMI. Základom sú režimové opatrenia, ktorým sekundujú farmakologické a invazívne postupy. Medzi časté kontraindikácie u pacientov podstupujúcich transplantáciu obličky patrí práve obezita. Dáta v oblasti liečby obezity potencionálneho darcu obličky sú nedostatočné. V našej práci prezentujeme prípad 63-ročnej pacientky, ktorú sme úspešne liečili GLP1-receptorovým agonistom a môže byť darcom obličky.

Kľúčové slová: index telesnej hmotnosti – obezita – obličky – transplantácia

Abstract

Obesity treatment is a big topic nowadays. Many treatment options are known, and their use varies based on BMI. Regimen measures are the mainstay, followed by pharmacological and invasive procedures. Obesity is one of the common contraindications in patients undergoing kidney transplantation. Data in the treatment of obesity in the potential kidney donor are scarce. We present the case of a 63-year-old female patient who was successfully treated with a GLP-1 receptor agonist and may be a kidney donor.

Key words: body mass index – kidney – obesity – transplantation

Úvod

Transplantácia obličky je najlepší spôsob náhrady funkcie obličiek. Rozlišujeme 2 typy darcov – živý alebo mŕtvý darca (darca s bijúcim a darca s nebijúcim srdcom). Transplantácia obličky môže byť zrealizovaná ešte pred zahájením dialyzačnej liečby (preemptívna transplantácia). Tento typ transplantácie je v Slovenskej republike možný len od živého darcu. Výhodou tohto typu transplantácie je najmä eliminácia kardiovaskulárneho (KV) rizika plynúceho z dialyzačnej liečby so znížením mortality príjemcu po transplantácii. Medzi ďalšie benefity patrí skrátenie doby studenej ischémie a dlhšie prežívanie štepu v potransplantačnom období. Podmienky darcovstva obličky sú prísne v záujme zachovania zdravia donora. Jedným z mnohým kritérií je aj obezita darcu, ktorá môže spôsobiť komplikácie nie len na strane donora, ale aj recipienta.

Nadhmotnosť a obezita sú podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO – World Health Organisation) de-

finované ako abnormálna a nadmerná akumulácia tuku, čo pôsobí ako rizikový faktor zdravia. Jedná sa o pandémiu s narastajúcim trendom postihujúcu tak dospelých, ako aj deti. Od roku 1990 do roku 2022 sa percento pacientov starších ako 18 rokov s obezitou takmer zdvojnásobilo (zo 7 % na 16 %). V detskej populácii od 5 do 19 rokov je nárast ešte viac alarmujúci (z 2 % na 8 %) [1].

Cieľom tejto práce je na prípade 63-ročnej pacientky popísať multiodborový prístup v starostlivosti o potenciálneho obézneho živého darcu obličky v procese redukcie hmotnosti.

Kazuistika

Osobná anamnéza

V našej práci prezentujeme prípad 63-ročnej ženy, potencionálnej darykne obličky pre svojho syna, manažovanej v rámci medziodborovej spolupráce dvoch pracovísk Univerzitetnej nemocnice Martin (UNM). V osobnej

anamnéze pacientky nachádzame exogénnu obezitu 2. stupňa (index telesnej hmotnosti/BMI/Body Mass Index 37,8 kg/m²), artériovú hypertenziu, stav po cholecystektómii, hysterektómii, adnexektómii a po operácii brušnej steny pre Schloferov tumor. Pacientke bolo taktiež operované ľavé koleno s následnou reoperáciou pre pooperačné komplikácie. Pacientka bola plánovane prijatá v decembri 2023 na transplantačno-nefrologické oddelenie UNM za účelom realizácie protokolárnych vyšetrení pred potencionálnym darovaním obličky.

Laboratórne vyšetrenie

Vo vstupných laboratórnych odberoch bola prítomná hypertriacylglycerolemia (2,31 mmol/l), hraničná glykémia na lačno (5,9 mmol/l), hypovitaminóza vitamínu D (23,5 µg/l), v močovom sedimente bola u pacientky prítomná erytrocytúria (64 µ/l) a leukocytúria (42 µ/l), ostatný laboratórny nález bol bez pozoruhodností. Pre hraničnú glykémiu na lačno bol u pacientky realizovaný orálny glukózový tolerančný test, ktorý svedčil o poruche glukózovej tolerancie. Kultivačným vyšetrením moči zisťujeme u pacientky prítomnosť baktérií *Escherichia Coli* a *Staphylococcus* sp. koaguláza negatívny v koncentrácii 10^{^2}. Počas hospitalizácie je pacientke doplnené sonografické vyšetrenie brucha, je prítomný nález steatózy pečene, suspektný angiomyolipóm ľavej obličky a jazvovité zmeny na pravej obličke. Pre vyslovenie podozrenia na angiomyolipóm a v rámci protokolárnych vyšetrení je u pacientky realizovaná CT-angiografia a iliackých tepien, ktorá je avšak bez nálezu hemodynamicky významnej stenózy. Rádiológ na CT-vyšetrení suspektný angiomyolipóm ľavej obličky nediferencuje, na realizovaných snímkach sa zobrazuje len drobný okrsk veľkosti 3 mm. Dopĺňame ultrasonografické vyšetrenie karotid, v ktorých nenachádzame hemodynamicky významné stenózy, a transtorakálne echokardiografické vyšetrenie, pri ktorom okrem diastolickej dysfunkcie 1. typu nenachádzame patologické zmeny. U pacientky taktiež realizujeme očné vyšetrenie s nálezom senilnej katarakty, myopie, astigmatizmu, sklerotických zmien, špecialistom vzhľadom k veku vyhodnotených ako fyziologický nález. Gynekologické vyšetrenie bez patologického nálezu.

Liečebný plán

Pacientka je pre obezitu 2. stupňa toho času kontraindikovaná k výkonu zo strany transplantáčného nefrológa aj chirurga. U pacientky vzhľadom k vyššie uvedenému realizujeme obezitologické konzílium na kardio-obezitologickej ambulancii I. internej kliniky. Po dohovore s pacientkou upravujeme jedálniček, zavádzame reštrikciu kalorického príjmu, odporúčame fyzickú aktivitu a pacientku nastavujeme na farmakologickú liečbu liraglutidom. V jedálničku volíme nízko kalorické, minimálne spracované jedlá, vynechávame sladké potraviny a hyperpalatibilné jedlá, pri fyzickej aktivite stanovujeme 150 minút fyzickej aktivity stredne vysokej intenzity za týždeň a denne prechádzky s cieľom 10 tisíc krokov. Far-

makologickú liečbu zahajujeme od prvého vyšetrenia liraglutidom v dávke 0,6 mg 1 krát denne so zvýšením dávky o 0,6 mg každý týždeň do cieľovej dávky 1,8 mg 1-krát denne.

Priebeh liečby

Po dohovore s pacientkou stanovujeme kontrolu na našej ambulancii o 3 mesiace, avšak s pacientkou je dohodnutá komunikácia formou emailu, a to každý mesiac, na hlásenie nežiadúcich účinkov liečby a progresu redukcie hmotnosti. Po 3 mesiacoch liečby antiobezitikom je pacientka opätovne plánovane hospitalizovaná na transplantačno-nefrologickom oddelení UNM s kontrolou na kardio-obezitologickej ambulancii. Po 3 mesiacoch dochádza u pacientky na vyššie uvedenej liečbe k poklesu hmotnosti zo vstupných 116 kg na 102,5 kg, teda k poklesu BMI zo vstupných 37,8 kg/m² na 33,4 kg/m². Dochádza k normalizácii tlaku krvi, úprave poruchy glukózovej tolerancie, o čom svedčí kontrolný orálny glukózový tolerančný test. Vzhľadom k poklesu BMI je pacientka opätovne prehodnotená transplantáčným nefrológom a chirurgom so záverom, že váha aktuálne nepredstavuje kontraindikáciu k darovaniu obličky. Odoberáme kontrolný moč na mikroskopické vyšetrenie, v ktorom pretrváva nález erytrocytúrie napriek cielenému preliečeniu antibiotikami. Vzhľadom k tomu, že typizácia erytrocytov je pre prítomnosť leukocytúrie nevyhovujúca, dopĺňame biopsiu obličky v rámci diferenciálnej diagnostiky hematúrie. V čase prípravy tohto článku nedisponujeme výsledkom biopsie. Pre pozitívne vyšetrenie stolice na okultné krvácanie u pacientky je realizované gastrofibroskopické vyšetrenie s nálezom erytematóznej pangastropatie, pričom kolonoskopické vyšetrenie je bez patológie.

Diskusia a prehľad literatúry

Názory na prahovú hodnotu BMI žijúceho darcu obličky sa rôznia. Odporúčania European Renal Best Practice (ERBP) z roku 2015 považujú BMI žijúceho darcu > 35 kg/m² za kontraindikáciu, zatiaľ čo Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) z roku 2020 majú zmierlivejšie odporúčania s individuálnym zvážením darcovstva u pacientov s BMI > 30 kg/m² [2].

Príjemcovia obličky od obéznych živých darcov majú zvýšené riziko oneskoreného nástupu funkcie štepu, predĺženej teplej ischémie a zhoršenej funkcie štepu. Príčinou je patologická akumulácia tukového tkaniva do renálnych sínusov a perirenálnej oblasti, čo vedie k vzniku reaktívnych foriem kyslíka s následnou aktiváciou proinflatórnych a profibrotických procesov. Pre nadhmotnosť a obezitu sú typické poruchy sérových hladín leptínu a adiponektínu. Hyperleptinémia vedie k aktivácii sympatikového nervového systému s poklesom syntézy oxidu dusnatého. Okrem zvýšenej hladiny leptínu aj samotné tukové tkanivo s kompresiou parenchýmu obličky vedie k aktivácii sympatika a systému renín-angiotenzín-aldosterón so zvýšenou reabsorpciou sodíka, hypertenziou a glomerulárnou hyper-

trofiou. Znížená hladina adiponektínu je asociovaná so vznikom inzulinovej rezistencie a vyhladením pedicel podocytov. Menované mechanizmy vedú k štrukturálnym zmenám štetu, ktoré označujeme ako glomerulopatia asociovaná s obezitou: vyhladenie pedicel podocytov, fokálna-segmentálna glomeruoskleróza s hypertrofiou glomerulov [2].

Obézni darcovia obličky sú taktiež vystavení komplikáciám, ktorých riziko vzniku sa zvyšuje so stupňom obezity. Medzi perioperačné komplikácie zaradujeme venózne tromboembolizmus, dehiscenciu a infekciu operačnej rany a vznik lymfokély. Z hľadiska dlhodobého prežívania darcu metanalýzy preukázali signifikantne vyššie riziko potransplantačného rozvoja terminálneho štádia choroby obličiek (ESKD – End-Stage Kidney Disease) v porovnaní s-neobéznyimi darcami [3].

Vzhľadom k uvedenému je žiadúca redukcia hmotnosti pred samotným darovaním obličky [2,3]. Liečba obezity je komplexná a zahŕňa nefarmakologickú, farmakologickú, bariatrickú a endoskopickú liečbu. V poslednej dobe evidujeme veľký posun vo farmakologickej liečbe obezity, avšak tento typ liečby je len doplnková terapia k nefarmakologickej liečbe [4]. Farmakologická liečba ponúka niekoľko možností: receptorové agonisty glukagónu podobného peptidu 1 (GLP1-RA), orlistat a naltrexón/bupropion. Indikácia ich použitia sa líši, dá sa kombinovať a je individuálna. [5].

Cieľom našej pacientky bolo darovať obličku svojmu synovi, ktorý trpí ESKD. V čase zahájenia antiobezitickej liečby bol syn pacientky v štádiu CKD KDIGO G5, preto sme zvolili nasledovný postup, ktorý by viedol k najrýchlejšiemu dosiahnutiu cieľa pacientky, a to k redukcii telesnej hmotnosti do pásma nadváhy, respektíve obezity 1. stupňa. Pacientke sme upravili jedálniček, znížili sme príjem sacharidov, tukov, vylúčili sme ultraprocesované jedlá a sladené nápoje. Zaradili sme 150 minút fyzickej aktivity stredne vysokej intenzity, pri denných prechádzkach s cieľom 10 tisíc krokov. Pacientka vzhľadom k svojmu BMI je indikovaná aj na bariatrický výkon, avšak vzhľadom k jej preferencii a nedostatku času volíme liečbu liraglutidom, v úvode v dávke 0,6 mg 1-krát denne, s up-titráciou dávky každý týždeň do cieľovej hodnoty 1,8 mg 1-krát denne. S pacientkou sme si dohodli konzultácie 1-krát mesačne, na potencionalne nahlásenie nežiadúcich účinkov a monitorovanie úspešnosti liečby.

V literatúre nachádzame len málo informácií o manažmente obézneho donora obličky. Pri BMI > 35 kg/m² je pacient indikovaný na bariatrický výkon. Kolektív autorov z Brazílie popisuje pokles > 30 % BMI u 2 pacientov, ktorí v období pred darovaním obličky podstúpili bariatrický výkon [6]. Ostatné dáta hovoria viac o manažmente obéznych recipientov ako darcov. Liečba orlistatom a režimovými opatreniami v 2 komparatívnych štúdiách v skupine 201 pacientov s CKD KDIGO G3–5 viedla k redukcii 6 kg hmotnosti za 6 mesiacov [7,8]. Ďalšou možnosťou je použitie kombinovaného prípravku naltrexón/bupropión, ktorý v štúdií COR-II viedol k redukcii 6,2 kg oproti placebo 1,2 kg [9].

GLP1-RA sú najnovším prírastkom vo farmakologickej liečbe obezity. Na Slovensku je na liečbu obezity schválený liraglutid. V klinických štúdiách sa však na liečbu obezity použil aj semaglutid, dulaglutid a tirzepatid. Liraglutid viedol k výraznej redukcii hmotnosti oproti placebo (8,4 kg vs 2,8 kg), semaglutid mal lepšie výsledky (16,1 kg vs 3,2 kg), pričom najlepšie dopadol tirzepatid, čo je kombinovaný GLP1-RA s agonistom glukózovo-dependentného inzulínotropného polypeptidu (23,6 kg vs 2,4 kg) [10,11].

Keď sa pozrieme na výsledky týchto dát, môže sa vynoriť otázka, prečo sme neindikovali bariatrický výkon. V prípade tejto pacientky, kedy išlo o preemptívnu transplantáciu obličky, sme sa rozhodli postupovať konzervatívne, tak aby sme zabezpečili rýchlu redukcii hmotnosti, a to z dôvodu možných operačných a pooperačných komplikácií a takisto aj kvôli preferencii pacientky. Vzhľadom k lepším výsledkom semaglutidu v porovnaní s liraglutidom sme zvažovali aj jeho použitie, ale pre jeho nedostupnosť na Slovensku pri zahájení liečby sme nakoniec zvolili liraglutid.

Záver

Pokrok v medicíne nám dáva veľké možnosti v rámci liečby obezity. V klinickom skúšaní je mnoho liečiv s výbornými výsledkami, ktoré by nám v budúcnosti mohli pomôcť v liečbe potencionalných donorov obličky trpiacich obezitou. Naša kazuistika ukázala, že liečbou GLP1-RA sa dá v krátkom čase dosiahnuť signifikantná redukcia hmotnosti, najmä ak sú dobre nastavené aj režimové opatrenia, čo nám dovolilo pacientku indikovať k darovaniu obličky. Dá sa predpokladať, že efekty antiobezitickej liečby sledované v bežnej populácii sú rovnaké aj u potencionalných donorov obličky, avšak na takéto tvrdenie existuje málo dát a je to predmetom ďalšieho skúmania.

Literatúra

1. World Health Organization. WHO The challenge of obesity. Dostupné z WWW: <<https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/the-challenge-of-obesity>>.
2. Mehmet K, Sidar C, Duygu U et al. Donor obesity and weight gain after transplantation: two still overlooked threats to long-term graft survival. *Clin Kidney J* 2023; 16(2): 254–261. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/ckj/sfac216>>.
3. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation* 2020; 104(4S1): S11–S103. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003136>>.
4. Jackson VM, Breen DM, Fortin JP et al. Latest approaches for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10(8): 825–839. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1044966>>.
5. Müller TD, Finan B, Bloom SR et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019; 30:72–130. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>>.
6. Branco AW, Branco Filho AJ, Kondo W. Laparoscopic live donor nephrectomy in patients surgically treated for morbid obesity. *Int Braz J Urol* 2007; 33(3): 377–379. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1590/s1677-55382007000300010>>.
7. Cook SA, MacLaughlin H, Macdougall IC. A structured weight management programme can achieve improved functional ability and significant weight loss in obese patients with chronic kidney disease.

ase. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(1): 263–268. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/ndt/gfm511>>. PMID: 17977872.

8. MacLaughlin HL, Hall WL, Condry J et al. Participation in a structured weight loss program and all-cause mortality and cardiovascular morbidity in obese patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2015; 25(6): 472–479. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1053/j.jrn.2015.05.001>>.

9. Apovian CM, Aronne L, Rubino D et al. [COR-II Study Group]. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(5): 935–943. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/oby.20309>>.

10. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K. [SCALE Obesity and Prediabetes NN8022–1839 Study Group]. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 11–22. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>>. PMID: 26132939.

11. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M. [STEP 5 Study Group]. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022; 28(10): 2083–2091. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/s41591-022-02026-4>>. PMID: 36216945. PMCID: PMC9556320.