

Obezita – rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s chronickým ochorením obličiek?

D. Ližičárová, E. Hirnerová, B. Krahulec

II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FN Staré Mesto Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC

Súhrn: Vo všeobecnej populácii je obezita považovaná za predisponujúci faktor rozvoja chronických ochorení, ako sú diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárne ochorenia. Obezita je súčasne jedným z rizikových faktorov vzniku ako aj progresie obličkových ochorení u pacientov s už prítomným chronickým ochorením obličiek. Kardiovaskulárne ochorenia sú u pacientov s chronickým ochorením obličiek najčastejšou príčinou ich mortality, avšak význam obezity ako rizikového faktora kardiovaskulárnych ochorení u tejto skupiny pacientov nie je dostatočne objasnený. Kým vo všeobecnej populácii je obezita asociovaná so zvýšenou kardiovaskulárnou mortalitou, u pacientov s chronickým ochorením obličiek je podľa niektorých prác vplyv obezity na kardiovaskulárnu mortalitu opačný. Obezita je spojená s ich lepším prežívaním a na rozdiel od všeobecnej populácie sa javí byť protektívnym faktorom kardiovaskulárnych ochorení. Tento fenomén bol označený ako „reverzná epidemiológia“ alebo „obesity paradox“, u hemodialyzovaných pacientov je známy ako „risk-factor-paradox“. Niektoré štúdie však tento paradoxný vzťah obezity a mortality u pacientov s chronickým obličkovým ochorením nepotvrdzujú.

Kľúčové slová: obezita – reverzná epidemiológia – chronické ochorenie obličiek – kardiovaskulárne ochorenie

Obesity – the risk factor of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease?

Summary: In general population obesity is regarded as a predisposing factor for chronic disease such as type 2 diabetes and cardiovascular disease. Obesity increases the risk of kidney disease and adversely affects the progress of kidney disease among patients with diagnosed kidney disease. The main reason of mortality in chronic kidney disease patients is cardiovascular disease, however, the real meaning of obesity as a risk factor of cardiovascular diseases is still uncertain. While in a general population obesity causes higher cardiovascular mortality, many studies reflect inverse association in chronic kidney disease patients. Obesity is associated with better survival, contrary to general population obesity appears to be a protective factor of cardiovascular disease. The name of this phenomenon is “reverse epidemiology” or “obesity paradox”, in dialysis patients known as a “risk-factor-paradox”. Some studies do not confirm this paradox association in patients with chronic kidney disease.

Key words: obesity – reverse epidemiology – chronic kidney disease – cardiovascular disease

Úvod

Obezita sa u detí i dospelých ľudí za posledných 10 rokov svojou stúpajúcou tendenciou stáva čoraz viac narastajúcim problémom, v západných krajinách hovoríme dokonca o jej pandemickom výskyte [1]. Obézni pacienti a pacienti s nadhmotnosťou majú signifikantne vyšší výskyt diabetu, hypertenzie, vyššie hodnoty sérového cholesterolu, triacylglycerolov a nízko denzitných lipoproteínov [2].

V porovnaní so všeobecnou populáciou, vysoké hodnoty body mass indexu (BMI), vysoké hladiny sérového cholesterolu, triacylglycerolov a kyseliny močovej u hemodialyzovaných pacientov nie sú asociované so signifikantným nárastom kardiovaskulárnej (KV) a celkovej mortality. Naopak, hodnoty BMI pod 20 kg/m², nízke hla-

diny sérového cholesterolu (menej ako 4,5 mmol/l) a močoviny (menej ako 4,6 mmol/l) pred dialýzou sú zodpovedné za vzostup celkovej a KV mortality a u týchto pacientov vedú hlavne k vývoju cievnej mozgovej príhody [3]. Tento fenomén nesie názov „reverzná epidemiológia“ alebo „obesity paradox“ [4]. Podobné paradoxné výsledky sú zaznamenané u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním [5], chronickou obštrukčnou chorobou pľúc [6], reumatoidnou artritídou [7] a nádorovými ochoreniami [8]. Príčiny reverznej epidemiológie ešte stále nie sú dostatočne prebádané. Do úvahy pripadá stabilnejší hemodynamický status, receptory tumor nekrotizujúceho faktora, neurohormonálne zmeny, endotoxín-lipoproteínová hypotéza a syndróm malnutričného-zápalového

komplexu (malnutrition-inflammation complex syndrome) u obéznych pacientov [9].

Hmotnosť a mortalita vo všeobecnej populácii

Nedávna metaanalýza [10] ukázala, že obezita je významným rizikovým faktorom rozvoja obličkových ochorení. S obezitou vzrastá riziko vzniku obličkových ochorení vo všeobecnej populácii. Táto asociácia sa zdá byť výraznejšia u žien ako u mužov. Obezita je taktiež považovaná za rizikový faktor progresie obličkových ochorení u pacientov s už prítomným chronickým ochorením obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD) [10]. Hsu et al [11] vo svojej rozsiahlej kohortovej štúdii hovorí o veľmi silnom vzťahu medzi nárastom hodnoty BMI a rizikom vývoja konečného štá-

dia obličkového ochorenia (End Stage Renal Disease – ESRD). Riziko vývoja ESRD narastá už pri vzostupe hodnoty BMI nad 25 kg/m². Táto asociácia je pozorovaná u žien i mužov, u mladších i starších pacientov, u pacientov odlišnej rasy, u pacientov s alebo bez obličkového ochorenia, s diabetom a artérovou hypertenziou [11]. Tieto závery sú rovnaké ako nedávno publikované výsledky Framinghamskej Offspring štúdie, ktorá ukázala, že vyššie hodnoty BMI sú rizikovým faktorom rozvoja novozisteného obličkového ochorenia [12].

Hlavnou doménou histologických zmien v biopsických vzorkách obličiek u morbidne obézných pacientov (bez obličkového ochorenia v predchorobí) je glomerulomegália, zhrubnutie glomerulovej bazálnej membrány a redukcia jej plochy. Popísané zmeny sú podobné skorým histologickým zmenám obličiek popísaným pri diabetickej nefropatii. Glomerulomegália býva prítomná dokonca pred objavením sa mikroalbuminúrie. Nie je však známe, či úbytok hmotnosti u pacientov s morbidnou obezitou vedie k regresii uvedených zmien obličiek, vyžaduje si preto ďalšie prešetrenie [13].

Množstvo epidemiologických štúdií hovorí o významnom vplyve obezity vo všeobecnej populácii na znížené prežívanie, zapríčinené predovšetkým vzostupom rizika vzniku KV ochorení [14]. Obezita je v tejto populácii rizikovým faktorom KV ochorení, ako je akútny infarkt myokardu a chronické srdcové zlyhávanie [15,16].

Hmotnosť a mortalita u pacientov s ESRD

Jedna z prvých štúdií, ktoré poukázali na paradoxný vzťah mortality a BMI u dialyzovaných pacientov, bola realizovaná vo Francúzku. Do štúdie bolo zahrnutých 1 453 mladších pacientov na dialyzačnej terapii, väčšina nediatetikov, sledovaných v období 1972–1978 v 33 francúzskych dialyzačných centrách. Pri vyšších hodnotách BMI sa u pacientov nedokázal signifi-

kantný vzostup celkovej ani KV mortality [3]. Zhoršené prežívanie bolo popísané u dialyzovaných pacientov s nižšími hodnotami BMI [3], krvného tlaku [17], sérového cholesterolu [18], homocysteínu [19] a kreatinínu [20]. Dokonca ešte viac ironické sú závery, ktoré hovoria o tom, že tieto rizikové faktory pôsobia paradoxne protektívne a sú asociované s lepším prežívaním pacientov. Tento fenomén je označený ako „reverzná epidemiológia“ alebo „obesity paradox“ [4], u hemodialyzovaných pacientov je známy ako „risk-factor-paradox“ [21]. Množstvo ďalších epidemiologických štúdií [22,23] súbežne potvrdzuje, že nadhmotnosť a obezita (hodnoty BMI nad 25) sú asociované s lepším prežívaním hemodialyzovaných pacientov. Hodnoty BMI v referenčnom rozmedzí a pod referenčným rozmedzím sú spojené s nárastom celkovej mortality, najmä z KV príčin [22,23]. Napriek tomu však existujú štúdie, ktoré tento paradoxný vzťah obezity a mortality u pacientov s CKD nepotvrdzujú [24]. Fleischmann et al [25] po prvý krát hovorí o signifikantne dlhšom prežívaní dialyzovaných pacientov s nadhmotnosťou a obezitou (BMI > 27,5) na rozdiel od pacientov s normálnou hmotnosťou (BMI = 20–27,5) a podhmotnosťou (BMI < 20) [25]. Pri hodnotách BMI nad 27,5 každým vzostupom hodnoty BMI o jednu jednotku sa relatívne riziko úmrtnosti redukuje o 30% [25].

Prospektívna štúdia [26] realizovaná v Spojených štátoch amerických a v niektorých štátoch Európy (Francúzsko, Nemecko, Taliansko, Španielsko a UK), do ktorej bolo celkovo zahrnutých 9 714 hemodialyzovaných pacientov, hovorí o tom, ako u týchto pacientov so stúpajúcou hodnotou BMI klesá relatívne riziko mortality. Pacienti s hodnotami BMI < 20 boli asociovaní s najvyšším relatívnym rizikom mortality. Nižšie relatívne riziko mortality bolo zaznamenané u pacientov s nadhmotnosťou (BMI = 25–29,9), miernou obezitou (BMI = 30–34,9) a stredne ťaž-

kou obezitou (BMI = 35–39) v porovnaní so skupinou pacientov s referenčnými hodnotami BMI (BMI = 23–24,9) [26]. Kopple et al ale i ďalší vo svojich štúdiách uvádzajú podobné výsledky [27–31].

Zaujímavé výsledky vykazuje štúdia, podľa ktorej i extrémne vysoké hodnoty BMI u hemodialyzovaných pacientov sú asociované s lepším prežívaním pacientov [22]. Táto skutočnosť sa potvrdila u belochov, afrických Američanov, Hispáncov, nie však u Áziatov [22]. Podobné výsledky ukázala i ďalšia štúdia [32]. Podľa nej vplyv BMI na prežívanie hemodialyzovaných pacientov závisí od typu rasy. Obezita nie je u hemodialyzovaných pacientov asociovaná s nárastom rizika mortality. Táto skutočnosť však neplatí u ázijských Američanov [32].

Štúdia, do ktorej bolo zahrnutých 1 675 hemodialyzovaných pacientov a 1 662 peritoneálne dialyzovaných pacientov, hovorí o 5-ročnom prežívaní u 39,8% hemodialyzovaných pacientov pri hodnotách BMI ≥ 30 kg/m² v porovnaní s 32,3% pacientov s nižšími hodnotami BMI. U pacientov liečených peritoneálnou dialýzou sa zaznamenalo 5-ročné prežívanie pri BMI ≥ 30 kg/m² u 38,7% pacientov v porovnaní so 40,4% pacientov s nižšími hodnotami BMI. Záverom tejto štúdie možno povedať, že z hľadiska prežívania z obezity profitovala práve skupina hemodialyzovaných pacientov [23]. Hemodialyzovaní pacienti s nižšími hodnotami BMI majú vyššie relatívne riziko mortality, nezávisle od rasy. Iba ázijskí Američania podrobení hemodialyzačnej terapii majú v súvislosti s vyššími hodnotami BMI zvýšené relatívne riziko mortality [26].

Beddhu et al [33] skúmal u 70 028 dialyzovaných pacientov, či je výhoda v ich prežívaní daná svalovou hmotou alebo telesným tukom. Za ukazovateľa svalovej hmoty si určil 24-hodinový odpad kreatinínu v moči. Je však otáznne, či je práve 24-hodinový odpad kreatinínu v moči vhodným ukazovateľom stavu svalovej hmoty u pacientov s ESRD,

keďže obličkové funkcie u týchto pacientov sú do určitej miery poškodené. Zlepšené prežívanie hemodialyzovaných pacientov je dané svalovou hmotou, a nie telesným tukom. Za zlepšené prežívanie hemodialyzovaných pacientov tak zodpovedá normálne alebo väčšie množstvo svalovej hmoty. Vyššie hodnoty BMI so súčasne väčším množstvom telesného tuku zvyšujú mortalitu pacientov [33]. Zlepšené prežívanie je dané kooperáciou viacerých faktorov súčasne a nie len samotným zvýšeným množstvom telesného tuku [34].

Príčiny reverznej epidemiológie

Koncept reverznej epidemiológie sa na prvý pohľad zdá byť mätúci, pretože hypertenzia, obezita, vysoké hladiny sérového cholesterolu, kreatinínu a homocysteínu sú vo všeobecnej populácii rizikovými faktormi KV ochorení. Za možné príčiny reverznej epidemiológie sa považujú: stabilnejší hemodynamický status, receptory tumor nekrotizujúceho faktora- α u obéznych pacientov, neurohormonálne zmeny, endotoxín-lipoproteínová hypotéza a syndróm malnutričného-zápalového komplexu (malnutrition-inflammation complex syndrome – MICS) [9].

Stabilnejší hemodynamický status u obéznych pacientov

U obéznych hypertonikov z hemodynamického hľadiska práve zvýšený srdcový výdaj, znížená systémová vaskulárna rezistencia a plazmatická renínová aktivita prispievajú k zlepšenému prežívaniu pacientov, znižujú mortalitu z KV príčin [35]. Väčšina obéznych pacientov a pacientov s nadhmotnosťou užíva inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, ktoré sú známe tým, že predlžujú život pacientov so srdcovým zlyháváním v pokročilom štádiu [36], a zrejme i to súvisí so zlepšeným prežívaním dialyzovaných pacientov.

Receptory tumor nekrotizujúceho faktora- α u obéznych pacientov

TNF- α môže svojim proapoptotickým a negatívne ionotropným efektom pri-

spievať ku kardiálnemu poškodeniu [37]. Zvýšené hladiny tumor nekrotizujúceho faktora- α (TNF- α) boli pozorované u pacientov so srdcovým zlyháváním [37] a u dialyzovaných pacientov [38]. Alterovaný TNF- α systém pozorovaný u obéznych pacientov je pre nich priaznivý. Tukové tkanivo produkuje solubilné TNF- α receptory typu I a II [39]. Solubilné TNF- α receptory môžu hrať kardioprotektívnu úlohu tým, že neutralizujú zvýšenú hladinu cirkulujúceho TNF- α , a tým neutralizujú jeho škodlivý biologický účinok [40].

Neurohormonálne zmeny u obéznych pacientov

Obezita je asociovaná so zmenami sympatikového nervového systému a renín-angiotenzínového systému. Vyššia aktivita sympatikového nervového systému a renín-angiotenzínového systému sa spája s horšou prognózou pacientov so srdcovým zlyháváním, ktoré je časté u dialyzovaných pacientov [41]. U obéznych pacientov so srdcovým zlyháváním a obéznych hemodialyzovaných pacientov však pozorujeme zníženú odpoveď neurohumorálneho systému, ktorá môže participovať na ich priaznivej prognóze z hľadiska prežívania. Obézni dialyzovaní pacienti na rozdiel od pacientov s podhmotnosťou majú nižšie hodnoty systémového krvného tlaku [42].

Endotoxín-lipoproteínová hypotéza

Obézni pacienti majú vo všeobecnosti vyššie sérové hladiny lipidov a lipoproteínov. Nižšie sérové hodnoty celkového cholesterolu a lipoproteínov sú u dialyzovaných pacientov [18] a pacientov so srdcovým zlyháváním [43] silne a nezávisle asociované so zhoršeným prežívaním. Lipoproteíny môžu aktívne viazať a prenášať cirkulujúce endotoxíny, a tým efektívne zabrániť ich škodlivému účinku, zápalu a následne i ateroskleróze [44]. U obéznych dialyzovaných pacientov s vyššími hodnotami sérového cholesterolu

zaznamenávame zlepšené prežívanie, ktoré je dané jeho schopnosťou neutralizovať cirkulujúce lipopolysacharidy. Vyššie sérové hladiny cholesterolu tak môžu neutralizovať cirkulujúce lipopolysacharidy (bakteriálny endotoxín) a chrániť pred infekciou [45].

Syndróm malnutričného-zápalového komplexu

(Malnutrition-inflammation complex syndrome – MICS)

Ak má obézny pacient väčšie množstvo tukového tkaniva a súčasne u neho prevláda deficit exogénnych proteínov a má znížený energetický príjem, dochádza k rozvoju proteínovo-energetickej malnutrície (protein-energy malnutrition – PEM). K rozvoju PEM a zápalového procesu u ESRD pacientov prispieva niekoľko faktorov jednotlivo alebo spoločne [46]. Hlavným mechanizmom rozvoja PEM u dialyzovaných pacientov môže byť cytokínová aktivácia spojená s redukciou obličkových funkcií [47]. Nárast uvoľnených a aktivovaných cytokínov u dialyzovaných pacientov, ako je interleukín 6 alebo TNF- α , môže potlačiť chuť do jedla [48], zapríčiniť svalovú proteolýzu, hypoalbuminémiu a v konečnom dôsledku viesť k vzniku aterosklerózy. PEM a zápal ešte stále nie sú samostatne dobre definované, a tak bol u pacientov s ESRD zavedený termín „syndróm malnutričného-zápalového komplexu“ („malnutrition-inflammation complex syndrome“ – MICS) [46]. Reverzná epidemiológia u dialyzovaných pacientov a u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním môže byť zapríčinená MICS, ktorý interferuje s rizikovými faktormi KV ochorení [9]. Pacienti s podhmotnosťou alebo s nižšími hladinami sérového cholesterolu, kreatinínu a homocysteínu, môžu mať MICS, ktorý zvyšuje mortalitu týchto pacientov, urýchljuje a zhoršuje preexistujúce KV ochorenie [49,50]. Podvyživení pacienti môžu byť viac náchylní a predisponovaní k zápalovým ochoreniam [46,51]. Podľa Lowrie et al počas malnutrície alebo zápalového pro-

cesu v organizme sú uvoľňované proteíny zo zásoby za účelom odstránenia zápalu a reparácie poškodeného tkaniva. Nadmerná telesná hmotnosť u dialyzovaných pacientov s nadhmotnosťou tak poskytuje ochranu pred zápalovým procesom, infekciou a následnými KV ochoreniami [52].

Záver

Obezita je vo všeobecnej populácii hlavným rizikovým faktorom rozvoja KV ochorení, diabetes mellitus 2. typu, dyslipoproteinémie, syndrómu spánkového apnoe a metabolického syndrómu. Vo všeobecnej populácii je tak obezita z hľadiska prežívania nepriaznivým prognostickým faktorom, treba venovať pozornosť jej včasnej diagnostike a následnej adekvátnej liečbe. Liečba má byť vždy komplexne zameraná. Zahŕňa psychologické postupy kognitívno-behaviorálnej intervencie, pohybovú liečbu a diétu liečbu vrátane farmakoterapie antiobezitikami [53]. V skupine pacientov s CKD sa podľa množstva doteraz zrealizovaných štúdií obezita javí byť priaznivým prognostickým ukazovateľom pacientov z hľadiska ich dlhodobého prežívania a chráni ich pred rozvojom KV ochorení. Tento fenomén v literatúre figuruje pod názvom „reverzná epidemiológia“ alebo „obesity paradox“. Zatiaľ existujú iba dohady a hypotézy o príčinách reverznej epidemiológie, jej skutočné príčiny ešte nie sú celkom odhalené, tak ako jednoznačne nepoznáme vzťah medzi obezitou a KV ochoreniami u pacientov s CKD. Zaslúžia si preto ďalšie prešetrenie a definovanie. Možno práve ďalšie štúdie nám v budúcnosti pomôžu zodpovedať na otázku, či obezitu u pacientov s CKD liečiť alebo nie, a tak pristupovať k obézny dialyzovaným pacientom komplexnejšie a perspektívnejšie s víziou ich dlhodobého prežívania.

Literatúra

1. Lavie CJ, Milani R, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925–1932.

2. Weber MA, Neutel JM, Smith DH. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 169–174.
3. Degoulet P, Legrain M, Réach I et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982; 31: 103–110.
4. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1343–1350.
5. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 789–795.
6. Martí S, Muñoz X, Rios J et al. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006; 27: 689–696.
7. Escalante A, Haas RW, del Rincón I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1624–1629.
8. Navarro WH, Loberiza FR Jr, Bajorunaite R et al. Effect of body mass index on mortality of patients with lymphoma undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 541–551.
9. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793–808.
10. Wang Y, Chen X, Song Y et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73: 19–33.
11. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21–28.
12. Fox CS, Larson MG, Leip EP et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844–850.
13. Goumenos DS, Kavar B, El Nahas M et al. Early histological changes in the kidney of people with morbid obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3732–3738.
14. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677–685.
15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640–1649.
16. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305–313.

17. Zager PG, Nikolic J, Brown RH et al. “U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 1998; 54: 561–569.
18. Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E et al. Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia? *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl 1): S4–S7.
19. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH et al. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 442–453.
20. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458–482.
21. Fleischmann EH, Bower JD, Salahudeen AK. Risk factor paradox in hemodialysis: better nutrition as a partial explanation. *Asaio J* 2001; 47: 74–81.
22. Johansen KL, Young B, Kaysen GA et al. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 324–332.
23. Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC et al. Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int* 2004; 65: 597–605.
24. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (Suppl 12): S16–S23.
25. Fleischmann E, Teal N, Dudley J et al. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1560–1567.
26. Levey SF, McCullough K, Hecking E et al. Body mass index and mortality in “healthier” as compared with “sicker” hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOOPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2386–2394.
27. Kopple JD, Zhu X, Lew NL et al. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 1136–1148.
28. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK et al. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1061–1066.
29. Aoyagi T, Naka H, Miyaji K et al. Body mass index for chronic hemodialysis patients: stable hemodialysis and mortality. *Int J Urol* 2001; 8: S71–S75.
30. Kutner NG, Zhang R. Body mass index as a predictor of continued survival in older

chronic dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2001; 32: 441–448.

31. Johnson DW, Herzig KA, Purdie DM et al. Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2000; 20: 715–721.

32. Wong JS, Port FK, Hulbert-Shearon TE et al. Survival advantage in Asian American end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 1999; 55: 2515–2523.

33. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N et al. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2366–2372.

34. Martín-Ponce E, Santolaria F, Alemán-Valls MR et al. Factors involved in the paradox of reverse epidemiology. *Clin Nutr* 2010; 29: 501–506.

35. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity, heart disease, and favorable prognosis: truth or paradox? *Am J Med* 2007; 120: 825–826.

36. Fonarow GC, Chelimsky-Fallick C, Stevenson LW et al. Effect of direct vasodilatation with hydralazine versus angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: the Hy-C trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 842–850.

37. Feldman AM, Combes A, Wagner D et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 537–544.

38. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH et al. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis

patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1507–1519.

39. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999; 277: E971–E975.

40. Kalantar-Zadeh K, Kamranpour N, Kopple JD. Association between novel HDL inflammatory/anti-inflammatory properties with body mass index in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (Suppl): 172A.

41. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577–585.

42. Salahudeen AK, Fleischmann EH, Bower JD et al. Underweight rather than overweight is associated with higher prevalence of hypertension: BP vs BMI in haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 427–432.

43. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930–933.

44. Niebauer J, Volk HD, Kemp M et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1838–1842.

45. Kalantar-Zadeh K, Anker SD. Inflammation, cholesterol levels, and risk of mortality among patients receiving dialysis. *JAMA* 2004; 291: 1833–1834.

46. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and

consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 864–881.

47. Kalantar-Zadeh K, Kopple J. Inflammation in renal failure. In: Rose B (ed). *Wellesley MA: UpToDate, Inc.* 2004.

48. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 299–307.

49. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 834–841.

50. Ritz E. Why are lipids not predictive of cardiovascular death in the dialysis patient? *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 9–12.

51. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1343–1350.

52. Lowrie E. Acute-phase inflammatory process contributes to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (6 Suppl 4): S105–S112.

53. Zeman D. Obezita a metabolický syndróm. *Vnitř Lék* 2005; 51: 72–75.

MUDr. Daniela Ližičárová

www.fnsppba.sk

e-mail: daniela.lizicarova4@gmail.com

Doručeno do redakce: 1. 7. 2010

www.praktickagyneekologie.cz