

Paweł Bogdański, Monika Szulińska, Magdalena Kujawska-Łuczak, Danuta Pupek-Musialik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Ocena wpływu redukcji masy ciała na wydalanie albumin z moczem oraz filtrację kłębuszkową u chorych z otyłością prostą

Evaluation of weight loss influence on albuminuria and glomerular filtration rate in patients with obesity

STRESZCZENIE

WSTĘP. W czasie ostatnich dwóch dekad w większości rozwiniętych krajów świata obserwuje się stały i znaczny wzrost częstości występowania zarówno nadwagi, jak i otyłości. Zwiększająca się liczba dowodów wskazuje na istotne miejsce nadmiernej masy ciała w patogenezie przewlekłej choroby nerek.

Celem pracy była ocena wpływu redukcji masy ciała na wydalanie albumin z moczem oraz szybkość przesączania kłębuszkowego u chorych z otyłością prostą.

MATERIAŁ I METODY. Do badania włączono 26 chorych (13 mężczyzn i 13 kobiet) z otyłością prostą. U wszystkich osób przeprowadzono pełne badanie przedmiotowe, oznaczono stężenia parametrów gospodarki lipidowej, glukozy oraz kreatyniny. Na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta obliczono klirens kreatyniny (GFR). W porannej próbce moczu metodą turbidimetryczną oznaczono stężenie albumin. Wszystkich chorych poddano 6-miesięcznej terapii odchudzającej. Po 6 miesiącach powtórnie oceniono wszystkie badane parametry.

Adres do korespondencji: dr n. med. Paweł Bogdański
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel.: 61 854 93 78, faks: 61 847 85 29
e-mail: pawelbogdanski@wp.pl
Copyright © 2010 Via Medica
Nadesłano: 06.01.2010 Przyjęto do druku: 23.02.2010

WYNIKI. U chorych stwierdzono zwiększone stężenie albumin w moczu. Odnotowano dodatnie korelacje między stężeniami glukozy a GFR, wskaźnikiem masy ciała (BMI) a GFR, obwodem pasa a GFR oraz glukozą a stężeniem albumin w moczu, obwodem pasa a stężeniem albumin w moczu. Po 6-miesięcznej redukcji masy ciała zaobserwowano istotny statystycznie spadek BMI, obwodu pasa, wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz GFR i stężenia albumin w moczu. Stwierdzono istotne statystycznie dodatnie korelacje między zmianą obwodu pasa oraz zmianą klirensu kreatyniny i zmianą stężenia albumin w moczu.

WNIOSKI.

1. Otyłych pacjentów charakteryzują cechy uszkodzenia nerek, a redukcja masy ciała wywiera istotny efekt nefroprotektyny.
2. Korzystny wpływ obniżenia masy ciała wynika głównie ze zmniejszenia obwodu pasa.
3. Tkanka tłuszczowa brzuszna powinna być rozpatrywana w złożonej patogenezie nefropatii związanej z otyłością, co wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: otyłość, mikroalbuminuria, filtracja kłębuszkowa, aktywność fizyczna, redukcja masy ciała

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2010, tom 6, nr 1, 26-35

ABSTRACT

INTRODUCTION. Over the past two decades significant increase in overweight and obesity prevalence has been observed. Grow-

ing number of evidence indicate obesity as an important risk factor in pathogenesis of chronic kidney disease.

The aim of the study was to evaluate the influence of body weight reduction on creatinine clearance and concentration of albumin in urine. MATERIAL AND METHODS. 26 patients (13 men and 13 women) with obesity were studied. Physical examination was carried out. Serum concentrations of lipids, glucose and creatinine were assessed. Creatinine clearance (GFR) was calculated using the equations of Cockcroft-Gault. In the morning urine albumin concentration with use of turbidimetric method was estimated. After six-months body weight reduction program all studied parameters were again assessed.

RESULTS. Elevated concentration of urine albumin was found. Positive correlation between glucose concentration and GFR, body mass index (BMI) and GFR, waist circumference and GFR; and glucose concentration and albumin urine concentration, waist circumference and albumin urine concentration were noticed. After six-months reduction program BMI, waist circumference, diastolic blood pressure, GFR and albumin urine concentration decreased significantly. Positive correlations between waist circumference change and: creatinine clearance change and albumin urine concentration change were found.

CONCLUSIONS.

1. Obesity is associated with features of renal damage and body weight reduction exerts nephroprotective effect.
2. Positive body weight reduction influence relates mainly to waist circumference reduction.
3. Visceral fat tissue should be considered in the complex pathogenesis of obesity related nephropathy, what need further studies.

Key words: obesity, microalbuminuria, glomerular filtration rate, physical activity, weight reduction

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2010, vol. 6, No 1, 26–35

Wstęp

Otyłość, wpisana w 1997 roku przez Światową Organizację Zdrowia na listę chorób przewlekłych, przyjęła rozmiar globalnej epidemii. Szczególnie niepokojące dane dotyczą tempa pojawiania się kolejnych osób z nadmierną masą ciała. Wyniki przeprowadzonego w latach 1999–2002 badania *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) wskazują, że 65,7% dorosłej populacji Stanów Zjednoczonych cierpi na nadwagę, a 30,6% — na otyłość [1]. U 1 na 50 mieszkańców Stanów Zjednoczonych wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) przekracza 40 kg/m², co jest uznawane za najwyższy, trzeci stopień otyłości, przez wielu nazywany „otyłością śmiertelną”. Równie niekorzystne tendencje odnotowano w krajach Europy Zachodniej, gdzie w ciągu ostatnich 10 lat nastąpiło gwałtowne zwiększenie częstości występowania otyłości. W badaniu *European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events* (EUROASPIRE I), przeprowadzonym w latach 1995–1996

w 9 krajach europejskich w celu oceny kontroli czynników ryzyka u osób z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, 25,3% pacjentów było otyłych. W kolejnej obserwacji przeprowadzonej w latach 1999–2000 (EUROASPIRE II) w 15 krajach liczba osób z otyłością wzrosła do 32,8% [2]. Wzrost ten był widoczny we wszystkich krajach biorących udział w badaniu. Szacuje się, że w Europie na otyłość cierpi 10–27% mężczyzn i 10–38% kobiet. Dostępne dane epidemiologiczne w Polsce nie napawają optymizmem — w dorosłej populacji ponad 60% mężczyzn i około 50% kobiet ma nadwagę lub otyłość (BMI > 25 kg/m²), a u co piątej osoby BMI przekracza 30 kg/m² [3].

Otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju licznych chorób. Niektóre z nich znacznie upośledzają stan zdrowia i przyczyniają się do przedwczesnego zgonu. Na podstawie prospektywnej analizy badania *Framingham Heart Study* wykazano, że 40-letnia niepaląca kobieta z powodu otyłości traci 7,1 roku życia; mężczyzna o podobnej charakterystyce — 6,7 roku [4].

W obliczu obserwowanej epidemii otyłości coraz więcej autorów wskazuje na jej ważną pozycję w patogenie przewlekłej choroby nerek. W piśmiennictwie coraz częściej używa się pojęcia glomerulopatii związanej z otyłością (ORG, *obesity-related glomerulopathy*). Uważa się, że częstość jej występowania wynosi około 2% [5], natomiast związek między nasileniem a czasem trwania otyłości pozostaje niejasny. Dostępne prace badawcze mówią o co najmniej 2-letnim okresie trwania otyłości do czasu rozwoju ORG [6]. Częstość rejestrowanych ORG rośnie. Analiza wszystkich biopsji nerek wykonanych w *Renal Pathology Laboratory* Uniwersytetu Columbia w Nowym Jorku (n = 6818) wykazała 10-krotny wzrost częstości występowania tych glomerulopatii między okresami 1986–1990 a 1996–2000: z 0,2% do 2% [5]. Szczególny typ zmian histologicznych w nerkach u pacjentów z nadmierną masą ciała jest kolejnym dowodem potwierdzającym udział otyłości w rozwoju patologii nerek. Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym jest ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*). Można je odróżnić od stwardnienia idiopatycznego na podstawie stwierdzenia obecności powiększenia kłębuszków nerkowych i słabiej zaznaczonego zatarcia wyrostków stopowatych [7].

Co ważne, pierwotnie rejestrowane przypadki ORG przemawiały za względnie łagodnym przebiegiem choroby, ale dotychczasowa wiedza autorów weryfikuje te poglądy. Wydaje się także, że wbrew wcześniejszym przypuszczeniom rokowanie u tych osób jest złe — Praga i wsp. wykazali, że u prawie połowy pacjentów rozwija się ostatecznie przewlekła choroba nerek [8].

W obliczu niepokojących danych epidemiologicznych oraz niepodważalnego związku nadmiernej masy ciała z zaburzeniami funkcji i struktury nerek konieczne stają się skuteczne zapobieganie pojawianiu się nowych przypadków otyłości oraz redukcja i utrzymanie zmniejszonej masy ciała u chorych już dotkniętych tym problemem.

Celem pracy była ocena wpływu redukcji masy ciała na wydalanie albumin z moczem oraz szybkość przesączania kłębuszkowego u chorych z otyłością prostą.

Material i metody

Protokół badania uzyskał zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Wszyscy pacjenci otrzymali pisemną informację o celu i zasadach badania. Badaniem objęto chorych z Przyklinicznej Poradni Zaburzeń Metabolicznych ze zdiagnozowaną otyłością prostą. Bezwzględny warunkiem udziału chorego w badaniu było udzielenie pisemnej, świadomej zgody na udział w nim.

Kryteria włączenia do badania:

1. Otyłość prosta: BMI \geq 30 kg/m².
2. Stabilna masa ciała (\pm 1 kg) w miesiącu poprzedzającym badanie.
3. Wiek: 18–65 lat.

Kryteria wykluczenia z badania:

1. Wtórna postać otyłości.
2. Nadciśnienie tętnicze.
3. Cechy niewydolności serca w badaniu przedmiotowym i/lub w badaniach dodatkowych (zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, badanie echokardiograficzne).
4. Choroba niedokrwienności serca — typowy wywiad dławicowy i/lub badania dodatkowe wskazujące na jej obecność (spoczynkowe i wysiłkowe badanie elektrokardiograficzne, koronarografia).
5. Choroby naczyń obwodowych (tętnic szyjnych, kręgowych lub tętnic kończyn dolnych) — typowy wywiad lub wyniki badań dodatkowych potwierdzające patologię (badanie przedmiotowe, USG naczyniowe).
6. Zaburzona funkcja nerek (stężenie kreatyniny w osoczu $>$ 115 μ mol/l); jawny białkomocz.
7. Zaburzona funkcja wątroby (wartości transaminaz 2,5-krotnie przekraczające zakresy norm).
8. Cukrzyca rozpoznana zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [9].
9. Ostry lub przewlekły, klinicznie jawny proces zapalny (choroby tkanki łącznej i stawów, procesy zapalne dróg oddechowych, układu moczowo-płciowego, proces zapalny w obrębie głowy i szyi).

10. Nadużywanie alkoholu (zdefiniowane jako spożywanie $>$ 80 g dziennie dla mężczyzn i $>$ 40 g dziennie dla kobiet w przeliczeniu na czysty alkohol).

Do badania włączono ostatecznie 26 osób (13 mężczyzn i 13 kobiet) z otyłością prostą.

U wszystkich wykonano pomiar aktualnej masy ciała i wzrostu (w białym, bez obuwia, rano, na czczo) oraz zmierzono obwód pasa (mierzony w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żebrowego i górnym grzebieniem kości biodrowej). Pomiaru masy ciała dokonano na wadze elektronicznej z dokładnością do 0,1 kg. Wzrost oraz obwody pasa i bioder określono z dokładnością do 0,5 cm. Obliczono BMI.

Pomiaru ciśnienia tętniczego dokonano zgodnie z obowiązującymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [10].

Dodatkowo u wszystkich osób w godzinach porannych pobrano próbkę krwi i moczu w celu oznaczenia: — stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej metodą enzymatyczną; — stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL oraz triglicerydów w surowicy (metodą enzymatyczną w testach komercyjnych); — stężenia kreatyniny w surowicy (metodą kolorymetryczną Jaffa).

Stężenie albumin w moczu z porannej próbki moczu oceniono metodą turbidimetrycznego wzmocnionego testu immunologicznego inhibicji homogennej cząsteczki (PETINIA) przy użyciu odczynników MALB Flex[®]. Norma dla pojedynczej próbki moczu wynosi dla użytego testu poniżej 24,9 mg/l.

Klirens kreatyniny (GFR, *glomerular filtration rate*) obliczono na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta.

$$\text{GFR} = [(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (kg)} / \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)} \times 72] \times N$$

N — dla mężczyzn = 1, dla kobiet = 0,85

Wszystkich pacjentów włączono do kompleksowego programu redukcji masy ciała obejmującego dietę niskokaloryczną (przeciętna redukcja spożywanych kalorii wynosiła 500 kcal) i zwiększoną aktywność fizyczną (raz w tygodniu godzinne ćwiczenia pod kontrolą fizjoterapeuty oraz dodatkowa 30–40-minutowa aktywność tlenowa w domu 3–4 razy w tygodniu), zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością [11].

Po 6 miesiącach u wszystkich badanych przeprowadzono powtórny analizę badanych parametrów.

Obliczenia statystyczne wykonano, stosując program Statistica 6.0 PL for Windows firmy Stat-Soft Inc.

Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano testem Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych, których rozkład istotnie odbiegał od normalnego, sto-

sowano transformację przez logarytmowanie, co pozwoliło na uzyskanie rozkładów niewskazujących znacznych odstępstw od rozkładu normalnego. Obliczone wyniki podano w postaci średniej \pm odchylenie standardowe.

Wartości zmiennych między grupami porównano, stosując test t-Studenta dla zmiennych zależnych. Do określenia zależności między poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynnik korelacji liniowej Pearsona.

Wszystkie wykazane różnice i wyznaczone współczynniki korelacji przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki

1. Badaną grupę charakteryzowały wysokie prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów, a także zwiększone stężenie albumin w moczu (tab. 1). Średnie stężenie albumin w moczu wynosiło $29,8 \pm 19,1$ mg/l. U 12 pacjentów przekraczało ono 30 mg/l, u 11 mieściło się w zakresie 10–30 mg/l, jedynie u 3 wynosiło poniżej 10 mg/l. U 5 pacjentów obserwowano klirens kreatyniny powyżej 130 ml/min. U 1 chorego wartości GFR były niższe niż 90 ml/min. Średnie wartości GFR w badanej grupie wynosiły $111,2 \pm 17,7$ ml/min (tab. 1).

2. Analizując zależność między wyjściową wielkością GFR i stężeniem albumin w moczu a wyjściowym BMI, obwodem pasa, wartościami skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) ciśnienia tętniczego, parametrami gospodarki lipidowej, stężeniem glukozy, istotne statystycznie korelacje stwierdzono pomiędzy: stężeniami glukozy a GFR ($r = 0,498$; $p = 0,010$), BMI a GFR ($r = 0,608$; $p = 0,001$), obwodem pasa a GFR ($r = 0,789$; $p < 0,001$) — rycina 1 oraz glukozą a stężeniem albumin w moczu ($r = 0,510$; $p = 0,008$), obwodem pasa a stężeniem albumin w moczu ($r = 0,698$; $p < 0,001$) — rycina 2. Pomędzy BMI a stężeniem albumin w moczu obserwowano jedynie nieistotną statystycznie tendencję ($p = 0,09$).
3. Po 6-miesięcznym programie kompleksowej redukcji masy ciała stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie BMI, obwodu pasa, wartości DBP oraz GFR i stężenia albumin w moczu (tab. 2, ryc. 3 i 4).
4. Analizując związek zmiany stężenia albumin w moczu oraz zmiany klirensu kreatyniny ze zmianami BMI, obwodu pasa, wartościami SBP i DBP, parametrami gospodarki lipidowej oraz stężeniami glukozy, istotne statystycznie korelacje stwierdzono jedynie ze zmianami obwodu pasa (ryc. 5 i 6).

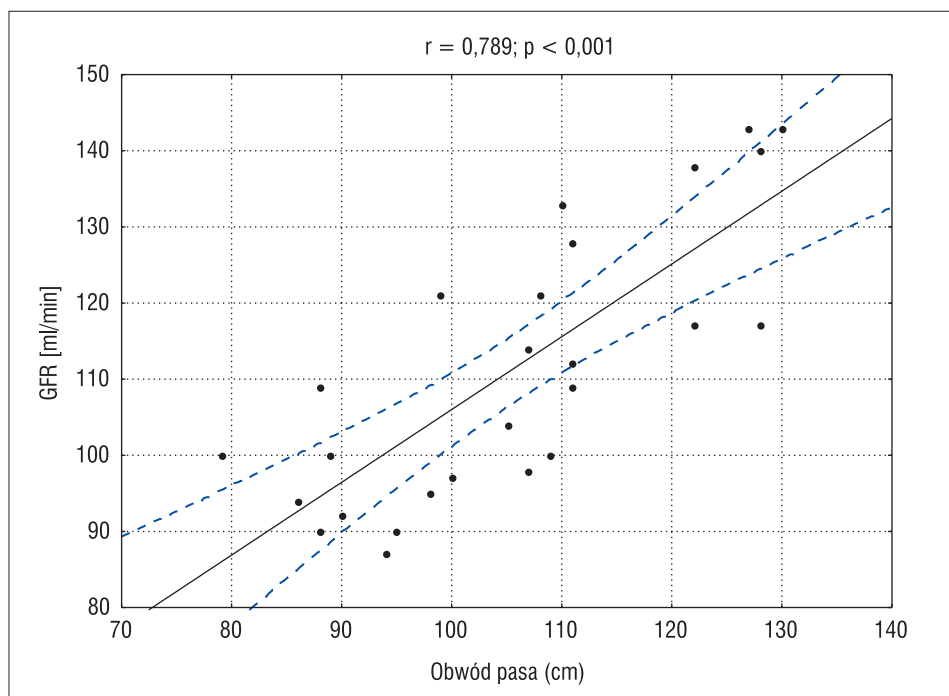
Dyskusja

Otyłość bardzo rzadko występuje jako izolowana choroba. U blisko 90% pacjentów występuje przynajmniej jedno typowe powikłanie zależne od nadmiernej masy ciała. Chorych włączonych do badania cechowało wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze (średnie SBP wynosiło 134,6 mm Hg, a DBP 85,3 mm Hg). Należy podkreślić, że dostępne dowody jednoznacznie wskazują na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie chorych w porównaniu z pacjentami z optymalnymi i/lub prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Na przykład na podstawie wyników badania *Framingham* [12] wykazano, że w każdej grupie wiekowej u chorych z wysokimi prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (SBP 130–139 mm Hg i/lub DBP 85–89 mm Hg) zarówno ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, jak i incydentów sercowo-naczyniowych jest wyższe niż u pacjentów z ciśnieniem tętniczym poniżej 120/80 mm Hg (określonym jako „prawidłowe” ciśnienie tętnicze). Predyspozycja do rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z otyłością jest dobrze udokumentowana i nie budzi żad-

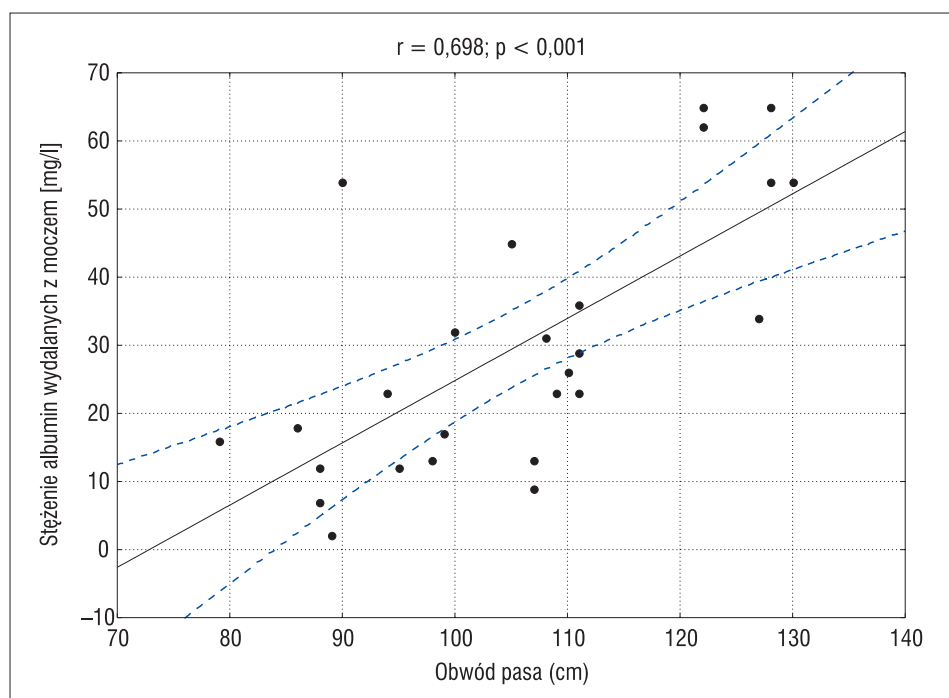
Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka badanej grupy

n	26
Płeć (mężczyźni/kobiety)	13/13
Wiek (lata)	$39,9 \pm 10,1$
BMI [kg/m ²]	$34,7 \pm 4,4$
Obwód pasa (cm)	$105,5 \pm 14,6$
SBP [mm Hg]	$134,6 \pm 6,2$
DBP [mm Hg]	$85,3 \pm 4,9$
TCH [mmol/l]	$5,6 \pm 1,0$
LDL [mmol/l]	$3,4 \pm 0,8$
HDL [mmol/l]	$1,3 \pm 0,4$
TG [mmol/l]	$2,4 \pm 0,9$
Glukoza [mmol/l]	$5,6 \pm 0,7$
Stężenie albumin w moczu [mg/l]	$29,8 \pm 19,1$
Klirens kreatyniny [ml/min]	$111,2 \pm 17,7$

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała, SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze, TCH (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity, LDL (*low density lipoprotein*) — cholesterol frakcji LDL, HDL (*high density lipoprotein*) — cholesterol frakcji HDL, TG (*triglycerides*) — triglicerydy



Rycina 1. Dodatnia korelacja między wyjściowym obwodem pasa a wyjściowym klirensiem kreatyniny obliczonym według wzoru Cockrofta-Gaulta



Rycina 2. Dodatnia korelacja między wyjściowym obwodem pasa a stężeniem albumin w moczu

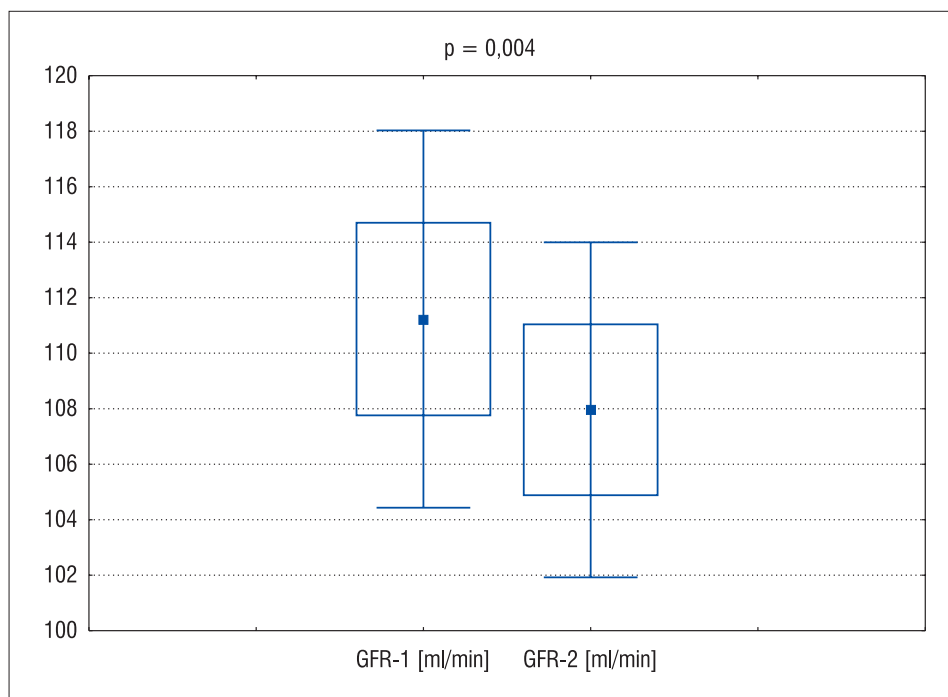
nych wątpliwości. Co więcej, silna relacja między ciśnieniem tętniczym a ilością tkanki tłuszczowej nie jest ograniczona do otyłości patologicznej, lecz ma cha-

rakter ciągły, bez wartości progowej. Im dłuższy okres otyłości, tym większe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego [13].

Tabela 2. Zmiany BMI, obwodu pasa, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, parametrów gospodarki lipidowej i stężeń glukozy po 6-miesięcznym okresie redukcji masy ciała

Parametr	Wyjściowe wartości	Wartości po 6 miesiącach	p
BMI [kg/m ²]	34,7 ± 4,4	32,6 ± 4,0	p < 0,0001
Obwód pasa [cm]	105,5 ± 14,6	100,9 ± 14,0	p < 0,0001
SBP [mm Hg]	134,6 ± 6,2	133,1 ± 7,9	p = 0,098
DBP [mm Hg]	85,3 ± 4,9	83,9 ± 5,2	p = 0,048
TCH [mmol/l]	5,6 ± 1,0	5,4 ± 1,0	p = 0,218
LDL [mmol/l]	3,4 ± 0,8	3,1 ± 0,9	p = 0,131
HDL [mmol/l]	1,3 ± 0,4	1,4 ± 0,3	p = 0,104
TG [mmol/l]	2,4 ± 0,9	1,9 ± 0,9	p = 0,091
Glukoza [mmol/l]	5,6 ± 0,7	5,5 ± 0,6	p = 0,190

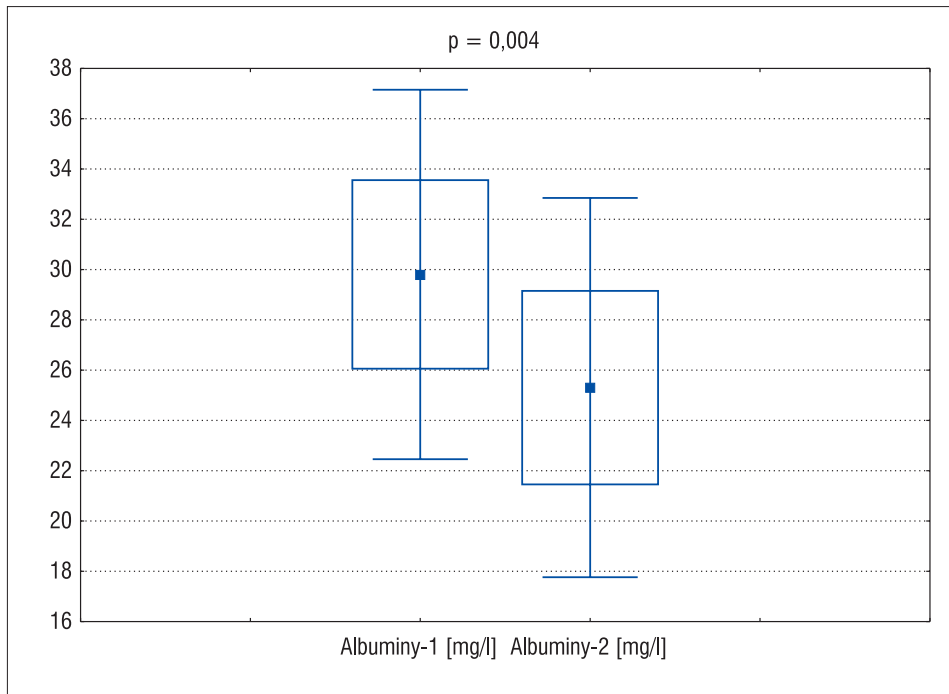
Wyjaśnienia skrótów pod tab. 1

**Rycina 3.** Istotna statystycznie zmiana klirensu kreatyniny obliczonego według wzoru Cockrofta-Gaulta po 6-miesięcznej redukcji masy ciała

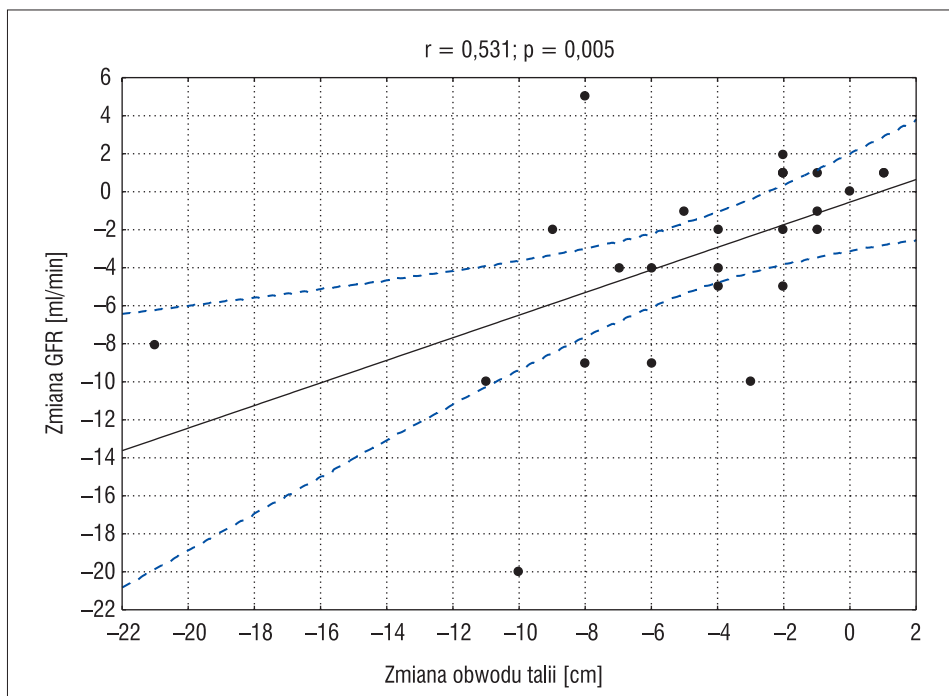
Pacjentów uczestniczących w badaniu charakteryzowały również nieprawidłowości w zakresie gospodarki lipidowej — podwyższone stężenia triglicerydów i cholesterolu całkowitego. Najbardziej typowe zmiany parametrów gospodarki lipidowej u chorych z nadmierną masą ciała, często określane jako aterogenna dyslipidemia, to zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL i obecność w osoczu zwiększonej ilości małych gęstych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL. Wykazano, że aterogenicnej dyslipidemii, pomimo nie-

obecności wysokich stężeń cholesterolu frakcji LDL, towarzyszy przedwczesne występowanie choroby niedokrwiennej serca [14].

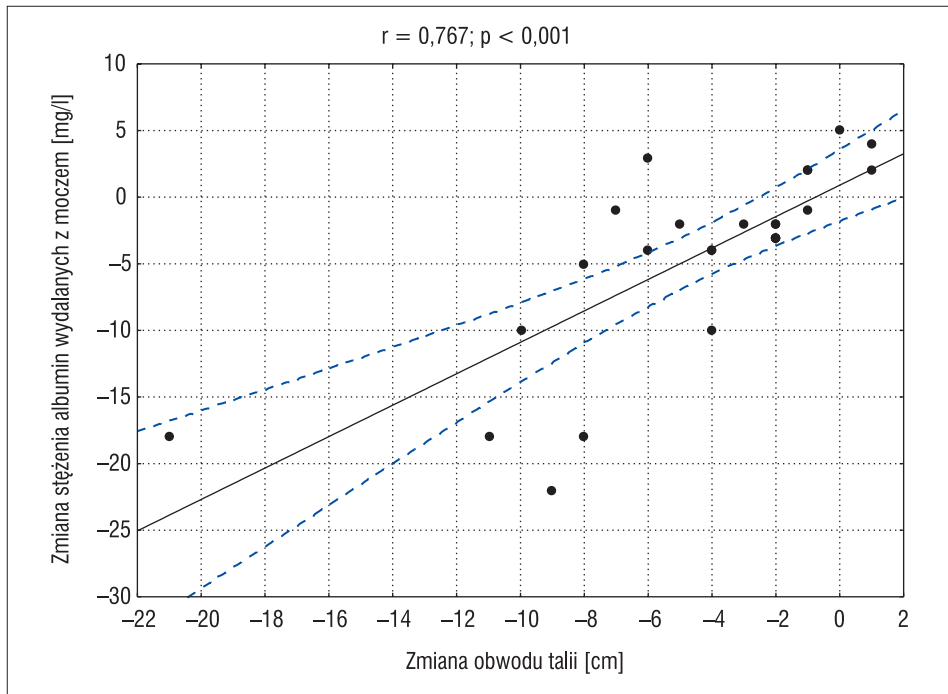
Oparty na obowiązujących standardach postępowania kompleksowy program redukcji masy ciała w badaniu prowadzonym przez autorów wiązał się ze zmniejszeniem parametrów antropometrycznych (BMI i obwód pasa) oraz obniżeniem wartości DBP. Zmiany SBP, glukozy oraz parametrów gospodarki lipidowej nie osiągnęły istotności statystycznej, co może wynikać częściowo z małej liczebności bada-



Rycina 4. Istotna statystycznie zmiana stężenia albumin w moczu po 6-miesięcznej redukcji masy ciała
Albuminy-1 — stężenie albumin w moczu na początku badania; Albuminy-2 — stężenie albumin w moczu po 6-miesięcznej kompleksowej terapii otyłości



Rycina 5. Dodatnia korelacja między zmianą obwodu pasa a zmianą klirensu kreatyniny obliczonego według wzoru Cockrofta-Gaulta



Rycina 6. Dodatnia korelacja między zmianą obwodu pasa a zmianą stężenia albumin w moczu

nej grupy. Niekwestionowane korzyści z redukcji masy ciała w zakresie gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz wartości ciśnienia tętniczego wykazało wielu autorów, a obniżenie masy ciała przy istnieniu tych zaburzeń jest obecnie standardem postępowania [15].

W badanej grupie pacjentów obserwowano zwiększone stężenie albumin w moczu (29,8 mg/l) — przy normie dla pojedynczej próbki moczu (dla użytego testu) nieprzekraczającej 24,9 mg/l. Należy podkreślić, że na znaczenie kliniczne nawet nieznacznie podwyższonych stężeń albumin w moczu wskazują wyniki badań, w których stwierdzono ciągły związek śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i innych ze stosunkiem wydalania białko/kreatynina w moczu przekraczającym lub równym 3,9 mg/g u mężczyzn i 7,5 mg/g u kobiet [16]. Z tego powodu uważa się obecnie, że termin „mikroalbuminuria” może być mylący (także dlatego, że sugeruje niewielkie zaburzenia) i teoretycznie powinien zostać zastąpiony terminem „albuminuria o niewielkim nasileniu” [10, 17].

W analizowanej pracy autorzy stwierdzili, że wielkość albuminurii była w istotny sposób zależna od stężenia glukozy, BMI oraz obwodu pasa, na co wskazują dodatnie korelacje z wymienionymi parametrami. Rola glikemii w uszkodzeniu nerek jest powszechnie znana i nie wymaga dodatkowego komentarza. Relacja między parametrami antropometrycznymi jest wciąż niedoceniana i wymaga szerszego omówienia.

Dowodów na związek nadmiernej masy ciała z dysfunkcją nerek jako pierwsze dostarczyły badania eksperymentalne na zwierzętach. Zaobserwowano, że otyłe szczury szczepu Zuckera w 90% umierają na niewydolność nerek, czemu zapobiega restrykcja pożywienia o 20% [18]. Tezę o związku otyłości i ryzyka rozwoju niewydolności nerek potwierdzono także w dużych badaniach epidemiologicznych w populacji chorych na schyłkową niewydolność nerek (ESRD, *end-stage renal disease*). Hsu i wsp. w retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym ponad 320 000 osób wykazali, że wraz ze wzrostem BMI rośnie częstość występowania ESRD — od 10/100 000 wśród osób z BMI 18–24,5 kg/m² do 108/100 000 wśród osób z otyłością olbrzymią (BMI > 40 kg/m²). Wysoka wartość BMI pozostała niezależnym predyktorem rozwoju ESRD także po uwzględnieniu wartości ciśnienia tętniczego oraz obecności (lub nie) cukrzycy [19]. Szczególnie niekorzystny wpływ na funkcję nerek wywiera konstelacja starych i nowych czynników ryzyka, w których otyłość zajmuje kluczowe patogenetyczne miejsce (zespół metaboliczny). Chen i wsp., badając ponad 6000 osób z przewlekłą chorobą nerek i tyle samo z mikroalbuminurią, stwierdzili, że im więcej składowych zespołu metabolicznego, tym większa częstość występowania jawnej i niejawnej klinicznie choroby nerek. I tak u osób z 1 czynnikiem zespołu metabolicznego częstość rozpoznawanej mikroalbuminurii wyniosła 4,9% (przewlekłej choroby nerek — 0,9%), natomiast z 5 czynnikami — 20,1% (przewlekłej choroby nerek — 9,2%) [20].

Z klinicznego punktu widzenia ciekawy jest wpływ redukcji masy ciała na GFR i stężenie albumin w moczu. W obu przypadkach autorzy stwierdzili ich obniżenie. Sugeruje się, że hiperfiltracja kłębuszkowa stanowi jeden z istotnych mechanizmów patogenetycznych rozwoju przewlekłej choroby nerek u osób z otyłością. W badaniu przeprowadzonym przez autorów wyjściowa średnia wartość GFR wynosiła 111 ml/min, jednak u blisko 20% (5 chorych) przekraczała 130 ml/min. Wyniki badań eksperymentalnych wykazały zwiększony przepływ nerkowy i wzrost filtracji kłębuszkowej u otyłych zwierząt, który wynika z rozszerzenia tętniczek doprowadzających kłębuszka, prawdopodobnie poprzez zwiększenie resorpcji zwrotnej sodu w pętli Henlego [21]. Za zwiększoną resorpcję zwrotną sodu odpowiadać może natomiast wzmożona aktywność współczulna (ma ona miejsce także lokalnie w nerkach), hiperinsulinemia (choć efekt wzmożenia reabsorpcji cewkowej sodu przez nią indukowany opisuje się jako przejściowy) oraz nadmierna ekspresja układu RAA (także lokalnego).

Redukcję wydalanego białka z moczem w innych populacjach pacjentów obserwowali też inni badacze. Morales i wsp. chorych z nefropatią cukrzycową i niecukrzycową przydzielili losowo do grupy diety normobiałkowej, niskokalorycznej oraz do grupy bez zmiany dotychczasowej diety. Czas obserwacji wynosił 5 miesięcy. Okazało się, że pacjenci stosujący dietę niskokaloryczną schudli (średnio $4,1 \pm 3\%$); zaobserwowano też u nich spadek białkomoczu o 31,2% (od wyjściowego $2,8 \pm 1,4$ do $1,9 \pm 1,4$ g/24 godz.; $p < 0,005$). Osoby, które nie zmieniły diety, przytyły, a białkomocz miał tendencję do wzrostu [22]. Podobne wyniki uzyskali Praga i wsp. Badali oni grupę pacjentów z białkomoczem, u których przez rok oceniali wpływ stosowania diety niskokalorycznej. Średnia redukcja masy ciała wyniosła 12%, białkomocz zmniejszył się o ponad 80% [23].

Uzyskane przez autorów wyniki wskazują, że najważniejszym parametrem determinującym redukcję zarówno stężenia albumin wydalanych z moczem, jak i klirensu kreatyniny było zmniejszenie obwodu pasa, na co wskazują dodatnie korelacje między zmianą obwodu pasa a zmianą klirensu kreatyniny i stężeniami albumin wydalanych z moczem.

Obwód pasa obrazuje nadmiar tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej. Liczne badania epidemiologiczne udowodniły, że brzuszna dystrybucja tłuszczu jest skojarzona z większym ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, udaru i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W wielu pracach udowodniono, że związek ten jest niezależny od otyłości „całkowitej”, rozumianej jako wartość BMI przekraczająca 30 kg/m^2 , co sugeruje, że wewnątrzbrzuszne zasoby tkanki tłuszczowej w sposób

kluczowy decydują o zaburzeniach, nie tylko metabolicznych, wynikających z otyłości. Podstawy patofizjologiczne tej zależności były na przełomie ostatnich kilkunastu lat szeroko dyskutowane. Pojawiła się tak zwana teoria żyły wrotnej, według której generowanie przez adipocyty trzewne nadmiernej ilości wolnych kwasów tłuszczowych do krążenia wrotnego ma najistotniejsze znaczenie w rozwoju nieprawidłowości metabolicznych: wzrostu stężenia lipoprotein bogatych w triglicerydy, stymulowania glukoneogenezy wątrobowej czy w zmniejszaniu klirensu i zwiększaniu osoczkowego stężenia insuliny [24]. Jak wiadomo, adipocyty trzewne są wrażliwe na stymulację lipolizy przez katecholaminy, a odporne na antylipolityczne działanie insuliny. Obecnie istnieją również niepodważalne dowody świadczące, że adipocyty stanowią czynny endokryny organ. Komórki tłuszczowe, zwłaszcza zlokalizowane w obrębie tkanki tłuszczowej trzewnej, są miejscem produkcji kilku hormonów, czynników wzrostu i cytokin, między innymi leptyny, transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$, *transforming growth factor*) oraz czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumour necrosis factor α*) [25]. Substancje te produkowane w nadmiernych ilościach u osób z otyłością, uwalniane następnie do krążenia, mogą uczestniczyć w patogenezie powikłań nerkowych.

Udowodniono, że leptyna stymuluje w nerkach syntezę TGF- $\beta 1$, co prowadzi do zwiększonego odkładania się kolagenu i proliferacji mezangium. Wolf i wsp. wykazali, że wlew leptyny skutkował u szczurów białkomoczem i następczym stwardnieniem kłębuszków [26]. Leptynę obarcza się także winą za aktywację układu sympatycznego i powstanie nadciśnienia w przebiegu otyłości.

Bardzo ważną rolę przypisuje się TGF- $\beta 1$, którego efekty działania szczególnie dobrze zbadano w przypadku nefropatii cukrzycowej. Myszy *db/db* z genetycznie uwarunkowaną cukrzycą typu 2, hiperleptynią i rozlanym stwardnieniem kłębuszków nerkowych, którym podano przeciwciało antyTGF- $\beta 1$, prezentowały zmniejszoną ekspresję nerkowej fibronektyny oraz kolagenu IV w porównaniu z myszami pozbawionymi antyTGF- $\beta 1$. Jednocześnie u myszy poddanych działaniu antyTGF- $\beta 1$ obniżyło się stężenie TGF- $\beta 1$, natomiast glikemia nie zmniejszyła się w sposób istotny, co według autorów wskazuje na sprawczą rolę TGF- $\beta 1$ w indukowaniu stwardnienia kłębuszków nerkowych [27].

Czynnik martwicy nowotworu α to prozapalna cytokina produkowana przez makrofagi, monocyty, początkowo zidentyfikowana jako związek mający znaczenie w obronie organizmu w przypadku zapalenia lub choroby nowotworowej. Dziś wiadomo, że ulega ona ekspresji również w tkance tłuszczowej, złasz-

cza trzewnej. Udowodniono jej miejscowe działanie prozapalne stymulujące rozwój FSGS w nerkach. Uważa się również, że $TNF\alpha$ obniża wrażliwość na insulinę poprzez inaktywację substratu dla receptora insuliny 1 (IRS-1, *insulin receptor substrate 1*). Nieaktywny IRS-1 nie jest w stanie uczestniczyć w prawidłowym przekazywaniu sygnału insuliny w komórkach [28]. Zwiększeniu oporności na insulinę towarzyszy hiperinsulinemia, często obserwowana u otyłych pacjentów. Uważa się także, że insulina może być, obok angiotensyny II, odpowiedzialna za hipertrofię kłębuszków w przebiegu ORG, co stanowi jej najwcześniejszą fazę. Może być to efektem bezpośredniego działania insuliny lub aktywacji receptora IGF-1. W ostateczności dochodzi do zwiększenia przepuszczalności kapilar kłębuszkowych i wazodylatacji [29]. Anderson i wsp. w podobnym badaniu eksperymentalnym zaobserwowali zwiększoną

pod wpływem insuliny ekspresję mRNA dla kolagenu I, kolagenu IV, fibronektyny oraz $TGF-\beta 1$ [30].

Wnioski

1. Otyłych pacjentów charakteryzują podwyższone stężenia albumin w moczu.
2. Redukcja masy ciała wywiera istotny efekt nefroprotektoryjny, na co wskazuje obniżenie stężenia albumin w moczu.
3. Obserwowane korzyści determinowane były głównie zmniejszeniem ilości tkanki tłuszczowej brzusznej, pośrednio obrazowane zmianą obwodu pasa.
4. Tkanka tłuszczowa brzuszna powinna być rozpatrywana w złożonej patogenezie nefropatii związanej z otyłością, co wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Hedley A., Ogden C., Johnson C., Curtin L., Carroll M., Flegal K.: Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004; 291: 2847–2850.
2. De Bacquer D., De Backer G., Cokkinos D. i wsp.: for the EUROASPIRE II study group. Overweight and obesity in patients with established coronary heart disease: are we meeting the challenge? *Eur. Heart J.* 2004; 25: 121–128.
3. Biela U., Pająk A., Kaczmarczyk-Chalas K. i wsp.: Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20–74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63: 632–635.
4. Peeters A., Barendregt J., Willekens F., Mackenbach J., Al Mamun A., Bonneux L.: NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group.: Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 24–32.
5. Kambham N., Markowitz G., Valeri A., Lin J., D'Agati V.: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney. Int.* 2001; 59: 1498–1509.
6. Motoyama O., Muto A., Ogiwara H., Mizuiri S., Kawamura S., Iitaka K.: A male patient with steroid-dependent nephrotic syndrome for 25 years and obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2004; 8: 263–263.
7. Chen H., Liu Z., Zeng C., Li S., Wang Q., Li L.: Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48: 772–779.
8. Praga M., Hernandez E., Morales E. i wsp.: Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 1790–1798.
9. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2009. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Doświad. Klin.* 2009; 9 (supl. A).
10. Mancia G., DeBacker G., Dominiczak A. i wsp.: 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1751–1762.
11. Tsigos C., Hainer V., Basdevant A. i wsp.: Management of obesity in adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obes. Facts.* 2008; 1: 106–116.
12. Vasan R., Beiser A., Seshadri S. i wsp.: Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003–1010.
13. Hall J. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2000; 2: 139–147.
14. Berneis K., Rizzo M., Spinasi G. i wsp.: The predictive role of atherogenic dyslipidemia in subjects with non-coronary atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta.* 2009; 406: 36–40.
15. Douketis J., Sharma A.: Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction. *Semin. Vasc. Med.* 2005; 5: 25–33.
16. National Kidney Foundation: Executive summary. *Am. J. Kid. Dis.* 2004; 43: 16–33.
17. Arnlov J., Evans J., Meigs J. i wsp.: Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969–975.
18. Stern J., Gades M., Wheelton C., Borchers A.: Calorie restriction in obesity: prevention of kidney disease in rodents. *J. Nutr.* 2001; 131: 913–917.
19. Hsu C., McCulloch C., Iribarren C., Darbinian J., Go A.: Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 21–28.
20. Chen J., Muntner P., Hamm L. i wsp.: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 167–174.
21. Praga M. Obesity — a neglected culprit in renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1157–1159.
22. Morales E., Valero M., Leon M., Hernandez E., Praga M.: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 319–327.
23. Praga M., Hernandez E., Andres A., Leon M., Ruilope L., Rodicio J.: Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 1995; 70: 35–41.
24. Björntorp P.: "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 493–496.
25. Vazquez-Vela M., Torres N., Tovar A.: White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch. Med. Res.* 2008; 39 (8): 715–728.
26. Wolf G., Hamann A., Han D. i wsp.: Leptin stimulates proliferation and $TGF-\beta$ expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1999; 56: 860–872.
27. Ziyadeh F., Hoffman B., Han D. i wsp.: Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 8015–8020.
28. Hotamisligil G., Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White M., Spiegelman B.: IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in $TNF-\alpha$ and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665–668.
29. Adelman R.: Obesity and renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002; 11: 331–335.
30. Anderson P., Zhang X., Tian J. i wsp.: Insulin and angiotensin II are additive in stimulating $TGF-\beta$ 1 and matrix mRNAs in mesangial cells. *Kidney Int.* 1996; 50: 745–753.