

Ocena nadciśnienia tętniczego w glomerulopatii związanej z otyłością u dzieci i młodzieży

Katarzyna Maćkowiak-Lewandowicz, Jacek Zachwieja, Danuta Ostalska-Nowicka

Klinika Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Wstęp: Pandemia COVID-19 przyczyniła się do zwiększenia liczby pacjentów pediatrycznych z otyłością, a częściej się również diagnozuje jej powikłania, takie jak: nadciśnienie tętnicze (NT) oraz glomerulopatia związana z otyłością (ORG). Sugeruje się, iż nadaktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) w adipocytach, a także wystąpienie uszkodzenia nerek, mogą odpowiadać za wystąpienie NT. Celem pracy była ocena patomechanizmu NT w przebiegu ORG u pacjentów pediatrycznych na podstawie standardowych wykładników czynności nerek i nowego markera niewydolności nerek, jaki jest angiotensynogen (AGT).

Materiał i metody: Badaniem objęto 72 pacjentów z rozpoznaniem otyłości prostej w wieku 10–18 lat. U każdego pacjenta wykonano: 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego metodą holterowską, ECHO serca, USG jamy brzusznej, badania krwi oraz moczu, w tym oznaczono markery uszkodzenia nerek i zespołu metabolicznego. Ponadto oceniono stężenie AGT w surowicy krwi i moczu za pomocą testu ELISA metodą „sandwich”.

Wyniki: W grupie pacjentów pediatrycznych z otyłością i NT stwierdzono istotnie wyższe stężenie AGT w surowicy krwi i moczu w porównaniu z grupą bez NT. Wykazano korelację pomiędzy średnim ciśnieniem tętniczym a wartością filtracji kłębuszkowej, wyliczonej z uwzględnieniem stężenia cystatyny C, a także stężenia AGT w surowicy krwi, ze stężeniem cystatyny C oraz wartościami średniego skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP).

Wnioski: Patomechanizm NT w otyłości może być wtórny do uszkodzenia nerek w przebiegu ORG. Nowym markerem NT w przebiegu ORG może być AGT w surowicy krwi i moczu, który łączy ogólnoustrojowy wpływ nadaktywności układu RAA z lokalnymi zaburzeniami filtracji kłębuszkowej, wynikającymi z uszkodzenia nerek w otyłości u dzieci i młodzieży.

Słowa kluczowe: uszkodzenie nerek; nadciśnienie tętnicze; angiotensynogen; filtracja kłębuszkowa; otyłość

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2021, tom 7, nr 1, strony: 28–35

Wstęp

Pandemia COVID-19 poprzez wprowadzone ograniczenia, takie jak zdalna nauka i *lockdown*, przyczyniła się do zmniejszenia aktywności fizycznej dzieci i młodzieży i utrwalenia niekorzystnych nawyków żywieniowych w tej populacji. Przyspieszyło to

znacząco obserwowany od wielu lat wzrost liczby pacjentów z otyłością, zarówno w Polsce, jak i w innych krajach dotkniętych epidemią. Wydaje się, że istotnym obecnie zadaniem środowiska medycznego jest wyselekcjonowanie wśród pacjentów pediatrycznych z otyłością grupy o wysokim ryzyku powikłań tej choroby. Jednocześnie skuteczna profilakty-

Adres do korespondencji: Katarzyna Maćkowiak-Lewandowicz, Klinika Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, fax: 61 8491473; e-mail: kasiamackowiak@poczta.onet.pl

ka, a także leczenie otyłości w wieku rozwojowym mogą się przyczynić do zmniejszenia incydentów sercowo-naczyniowych i zaburzeń metabolicznych w życiu dorosłym [1].

Do typowych powikłań otyłości u pacjentów pediatrycznych należą: nadciśnienie tętnicze (NT), zaburzenia gospodarki węglowodanowej, dyslipidemia oraz stłuszczenie wątroby. Rzadko omawianym efektem otyłości jest także glomerulopatia związana z otyłością (ORG, *obesity-related glomerulopathy*), która stopniowo prowadzi do uszkodzenia kłębuszków nerkowych w nieodwracalny sposób, czego efektem u 1 na 3 pacjentów może być rozwój przewlekłej choroby nerek ze schyłkową niewydolnością nerek włącznie [2].

W początkowym okresie tej choroby białka prozapalne i hormony wydzielane przez komórki tłuszczowe prowadzą do wzrostu filtracji kłębuszkowej (hiperfiltracji), a następnie w wyniku adaptacji do nowej sytuacji metabolicznej dochodzi do zwiększenia wymiarów kłębuszków nerkowych (glomerulomegalii). W powyższym patomechanizmie indukowane są lokalne mechanizmy naprawcze, czyli, powstanie w kłębuszkach i tkance śródmiąższowej nerek stanu zapalnego oraz aktywacji białek stresu oksydacyjnego, które ostatecznie prowadzą do włóknienia nerek [3]. Klinicznie ORG objawia się białkomoczem o różnym stopniu nasilenia w zależności od rozległości zmian strukturalnych w kłębuszkach nerkowych: od stałej, niewielkiej proteiurii po białkomocz nerczycowy o łagodniejszym przebiegu i implikacjach klinicznych niż białkomocz w przebiegu idiopatycznego zespołu nerczycowego [4]. Ostateczne rozpoznanie ORG ustala się na podstawie wyniku biopsji gruboigłowej. U otyłych pacjentów procedura ta jest jednak obciążona podwyższonym ryzykiem powikłań względem postępowania standardowego ze względu na trudniejszą drogę dostępu do narządu biopsjowanego. Nie wykonuje się jej rutynowo, a wyselekcjonowanie grupy pacjentów z ORG bez wykonania tego typu inwazyjnej diagnostyki stanowi duże wyzwanie dla lekarzy. Glomerulopatię związaną z otyłością podejrzewa się u otyłych pacjentów z białkomoczem, a także współistniejącym NT i zaburzeniami gospodarki lipidowej [5]. Duże niedoszacowanie grupy pacjentów z ORG wynika z faktu, iż wykładniki tej choroby w biopsji gruboigłowej stwierdza się także u chorych bez białkomoczu [6]. W związku z tym poszukuje się nowych, wczesnych markerów uszko-

dzenia nerek, które znalazłyby zastosowanie w rozpoznawaniu ORG, takich jak megalina w moczu czy ekspresja koneksyny 43 [7, 8].

Nadciśnienie tętnicze może przyczyniać się do rozwoju ORG [9]. Ponadto hiperfiltracja kłębuszkowa w przebiegu ORG zwiększa ryzyko wystąpienia NT [10]. Uwzględniając te dane, należy uznać, że wystąpienie NT w otyłości może być wtórne do dysfunkcji kłębuszków nerkowych.

Tkanka tłuszczowa jako narząd wydzielania wewnętrznego wytwarza wiele czynników pośrednio lub bezpośrednio wpływających na czynność nerek, są to między innymi składowe układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), głównie angiotensyna II i angiotensynogen (AGT) [11]. Nadaktywność układu RAA w adipocytach oraz lokalnie w kłębuszkach nerkowych może przyczyniać się do rozwoju NT [12]. Jednocześnie układ RAA, oddziałując naczynioskurczowo na tętniczkę odprowadzającą w kłębuszku nerkowym, lokalnie powoduje podwyższenie ciśnienia hydrostatycznego, zwiększając w ten sposób ultrafiltrację między innymi białek. Przewlekła proteiuria może prowadzić do rozwoju oraz progresji przewlekłej choroby nerek. Dodatkowo proces ten nasila prozapalne, miejscowe oddziaływanie układu RAA, prowadzące ostatecznie do szkliwienia kłębuszków nerkowych. W związku z powyższym AGT jest obecnie rozważany jako nowy marker wystąpienia oraz rozwoju przewlekłej niewydolności nerek [13], także u pacjentów z otyłością.

Celem pracy była ocena patomechanizmu NT w przebiegu otyłości oraz analiza zależności pomiędzy NT a ORG u pacjentów pediatrycznych na podstawie standardowych wykładników czynności nerek i nowego markera niewydolności nerek, jakim jest AGT.

Materiał i metody

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 679/17.

Przebieg eksperymentu szczegółowo opisano pacjentom oraz ich rodzicom lub opiekunom prawnym. Wszyscy uczestnicy oraz ich rodzice/przedstawiciele prawni podpisali zgodę na udział w badaniu.

Materiał

Grupa badana obejmowała 72 dzieci i młodzieży z otyłością prostą, przyjętych do Kliniki Nefrologii

Dziecięcej i Nadciśnienia Tętniczego od stycznia 2016 r. do grudnia 2017 r. celem diagnostyki NT. W trakcie hospitalizacji u wszystkich pacjentów przeprowadzono diagnostykę wykluczającą wtórne przyczyny otyłości: podłoże genetyczne, jatrogeny efekt (np. steroidoterapia). Z badania wyłączono dzieci i młodzież z cukrzycą, wtórną hipercholesterolemią, a także z obciążonym wywiadem prenatalnym oraz okołoporodowym (wczesniactwem, hipotrofią płodu). U pacjentów, u których rozpoznano NT, wykonano dodatkowo badania w kierunku wtórnego podłoża NT (wykluczono przyczynę kardiologiczną — głównie koarktację aorty, endokrynologiczną — przede wszystkim nadczynność tarczycy, nadnerczy, pheochromocytoma i rakowiaka). Na podstawie wyników badania ultrasonograficznego jamy brzusznej wykluczono wady układu moczowego oraz torbielowatość nerek. Do badania włączono pacjentów z otyłością prostą i prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz otyłe dzieci i młodzież z rozpoznanym pierwotnym NT. W ocenianej populacji pacjentów z otyłością 45% stanowiły dziewczynki. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wskazujący na otyłość I stopnia odnotowano u 35% uczestników (BMI pomiędzy 95.–98. centylem), pozostałą część stanowili pacjenci ze skrajną otyłością (BMI > 99. centyla) [14]. Na podstawie przeprowadzonego wywiadu z rodzicami pacjentów uzyskano między innymi informację o występowaniu chorób przewlekłych w rodzinie (wywiad rodzinny). Średnia liczba chorób przewlekłych związanych z otyłością (np. NT, cukrzyca typu 2, dyslipidemia) w rodzinach badanych pacjentów wynosiła 2,7 czynnika ryzyka na pacjenta.

Metody

U każdego pacjenta wykonano następujące badania laboratoryjne:

- morfologia i gazometria krwi, stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*);
- stężenie kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, cystatyny C;
- stężenie insuliny i glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej, test obciążenia glukozą oraz profil insuliny;
- stężenie lipoprotein o małej (LDL, *low density lipoprotein*) i dużej (HDL, *high density lipoprotein*) gęstości, triglicerydów i cholesterolu całkowitego;
- stężenie sodu (Na), potasu (K), wapnia (Ca) oraz enzymów wątrobowych;
- stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*), troponiny I, tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*);
- stężenie białka w badaniu ogólnym moczu oraz dobowy zbiórka moczu w celu oceny mikroalbuminurii.

Badania dodatkowe obejmowały:

- 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego metodą holterowską z oznaczeniem średnich wartości całodobowego ciśnienia tętniczego, w porze czuwania, w nocy oraz określeniem ładunków pomiarów powyżej przyjętej dla płci i wzrostu pacjenta normy wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) i ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*);
- ECHO serca z oceną standardowych parametrów: lewej komory (LV, *left ventricle*), przegrody międzykomorowej (IVS, *interventricular septum*), tylnej ściany lewej komory (LVPW, *left ventricular posterior wall*) w celu wyliczenia wartości wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) i oceny przerostu lewej komory serca;
- USG jamy brzusznej z oceną dopplerowską przepływów w naczyniach nerkowych w celu wykluczenia wtórnego NT.

Rozpoznanie NT potwierdzano na podstawie oceny 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego metodą holterowską, gdy średnie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i/lub rozkurczowego, ocenianego całodobowo oraz w porze czuwania i w nocy, przekraczały wartości odnoszące się do 95. centyla dla płci i wzrostu pacjenta (zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 r.). Ponadto potwierdzeniem NT było zarejestrowanie ładunków wyrażonych w procentach, pomiarów całodobowych, w porze czuwania i w nocy równych lub wyższych niż 40–50% [15]. Średnie ciśnienie tętnicze (MAP, *mean arterial pressure*) wyliczono na podstawie tak zwanego przybliżonego wzoru, odnoszącego się do wartości DBP i SBP. W celu oceny insulinooporności zastosowano wskaźnik HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*), opierający się na stężeniu insuliny i glukozy z surowicy krwi, ocenianej na czczo. Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej nerek

(eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) oceniono na podstawie wzoru Schwartza oraz Fillera. Do oszacowania eGFR metodą Schwartza konieczna była znajomość stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz wzrostu pacjenta. Przesączanie kłębuszkowe w oparciu o stężenie cystatyny C w surowicy krwi obliczano na podstawie wzoru Fillera. Wyniki odnoszono do należnej masy ciała (podawano go w ml/min/1,73 m² powierzchni ciała). Hiperfiltrację rozpoznawano wówczas gdy GFR wynosił równo lub powyżej 130 ml/min/1,73 m², natomiast hipofiltrację przy GFR < 90 ml/min/1,73 m² [16].

Badanie stężenia angiotensynogenu w surowicy i moczu

Krew i mocz pobrane w godzinach rannych, odwirowane w wirówce firmy MLW T52 z prędkością 1500 obrotów/minutę przez 15 min, były następnie przechowywane w temperaturze -70°C. W dniu wykonywania oznaczeń materiał rozmrażano w temperaturze pokojowej. Stężenie AGT w moczu i w surowicy krwi oznaczone za pomocą metody ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), czyli immunoenzymatycznego testu stosowanego do jakościowego i ilościowego oznaczania antygenów zawartych w próbkach materiałów biologicznych. W badaniu użyto pośredniego testu podwójnego wiązania tzw. „sandwich” ELISA, w którym wykorzystano dwa przeciwciała monoklonalne rozpoznające różne determinanty obecne w tej samej części cząsteczki antygeny. Aparaturę do badań stanowiły: płuczka automatyczna ETI-System, mikropipety regulowane jedno- i wielokanałowe EPPENDORF, czytnik mikropłytek BIO-TEK, program do odczytu i ilościowej analizy GEN-5, minishaker MS1 IKA. Do przeprowadzenia oznaczeń AGT wykorzystano zestaw firmy EIAab Science, ChRL (zakres stężeń: 15,6–1000 pq/ml).

Analiza statystyczna

Za pomocą testu Shapiro-Wilka oceniano rozkład zmiennych w przygotowanej bazie danych. Do analizy różnic badanych parametrów, które ukształtowały rozkład normalny, zastosowano test t-Studenta. Test Pearsona użyto do oceny korelacji pomiędzy ocenianymi zmiennymi. Za różnice statystycznie istotne uznano wartości funkcji testowej przy poziomie istotności $p < 0,05$. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu GraphPad.

Wyniki

W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w grupie pacjentów z otyłością i NT oraz z otyłością i bez NT w odniesieniu do między innymi takich parametrów, jak: stężenie kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, insuliny, glukozy w surowicy krwi, obecności białkomoczu w porcji moczu, mikroalbuminurii z dobowej zbiórki moczu oraz HOMA-R i MAP (tab. 1). Nie obserwowano zależności pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do GFR według wzoru Schwartza i Fillera. Natomiast średnia GFR w grupie pacjentów z otyłością i NT oceniana metodą Fillera wskazywała na hipofiltrację. W grupie pacjentów z otyłością i NT stwierdzono istotnie wyższe wartości SBP, DBP, a także średnie ładunki SBP całodobowo, w porze czuwania, w nocy, a także DBP całodobowo i w porze czuwania, w porównaniu z odnotowanymi u dzieci i młodzieży z otyłością, ale bez NT ($p < 0,001$) (tab. 1).

Wykazano istotnie statystycznie wyższe średnie wartości stężenia AGT w surowicy krwi i moczu w grupie pacjentów otyłych z NT w porównaniu z grupą dzieci i młodzieży z otyłością, u których nie występowało NT ($p = 0,023$, $p < 0,0001$) (tab. 1, ryc. 1).

Ponadto stwierdzono silną, odwrotną korelację pomiędzy wartością GFR, ocenianej na podstawie wzoru Fillera a MAP ($p < 0,001$; $r = -0,700$) (ryc. 2) u pacjentów z otyłością i NT. Natomiast nie wykazano zależności pomiędzy GFR, obliczonym na podstawie stężenia kreatyniny, a MAP ($p = 0,431$).

Dodatkowo stwierdzono korelację pomiędzy stężeniem cystatyny C a MAP ($p < 0,001$, $r = 0,674$) (ryc. 3). Wraz ze wzrostem stężenia cystatyny C wykazano wyższe wartości AGT w surowicy ($p = 0,040$).

Ponadto, w grupie pacjentów z otyłością i NT obserwowano korelację pomiędzy stężeniem AGT w surowicy krwi a średnimi wartościami SBP ($p = 0,0398$). W odniesieniu do stężeń AGT w moczu odnotowano zależność między średnimi wartościami DBP ($p = 0,0352$) a wartością tego markera. Miało to przełożenie na korelację wartości ładunków SBP (całodobowych, uśrednionych wartości ciśnienia tętniczego) ze stężeniem AGT w surowicy krwi ($p = 0,0160$) oraz ładunków odpowiadających pomiarom ciśnienia tętniczego w ciągu dnia ($p = 0,006$). Nie wykazano korelacji pomiędzy LVMI a MAP oraz GFR.

Tabela 1. Zestawienie średnich wartości wraz z odchyleniem standardowym parametrów ocenianych we krwi i oraz w ECHO serca w grupie pacjentów pediatrycznych z otyłością i nadciśnieniem tętniczym (NT) oraz w grupie dzieci i młodzieży z otyłością bez NT

Parametr	Grupa z NT (n = 15)	Grupa bez NT (n = 57)	p
Wiek [lata]	16,14 ± 1,77	15,16 ± 1,77	0,0605
BMI [kg/m ²]	35,78 ± 3,65	33,62 ± 4,94	0,1186
Insulina na czczo [uU/mL]	13,93 ± 1,16	18,99 ± 2,13	0,0720
Glukoza na czczo [mg/dl]	87,37 ± 5,18	94,89 ± 44,06	0,486
HOMA-IR (% pacjentów)	31 ± 11,21	47 ± 19,32	0,117
Cystatyna C [mg/l]	1,11 ± 0,21	0,99 ± 0,15	0,0138
Kreatynina [mg/dl]	0,63 ± 0,09	0,61 ± 0,13	0,672
Mocznik [mg/dl]	23,82 ± 4,41	25,23 ± 3,70	0,878
Kwas moczowy [mg/dl]	6,46 ± 0,59	6,57 ± 1,23	0,834
Mikroalbuminuria [mg/dzień]	6,50 ± 2,11	11,65 ± 4,23	0,324
Białkomocz (% pacjentów)	6,67 ± 2,21	5,26 ± 3,11	0,623
GFR wg Fillera [ml/min/1,73 m ²]	86,64 ± 54,20	92,91 ± 20,38	0,0799
GFR wg Schwartz [ml/min/1,73 m ²]	106,33 ± 19,11	112,46 ± 21,23	0,1569
MAP [mm Hg]	83,53 ± 26,46	73,70 ± 10,79	0,231
Średnie SBP [mm Hg]	132,46 ± 7,97	116,02 ± 8,73	< 0,001
Średnie DBP [mm Hg]	72,31 ± 5,66	54,57 ± 3,16	< 0,001
Ładunki SBP (%)	46,54 ± 23,46	8,58 ± 7,89	< 0,001
Całodobowo/czuwanie/noc	46,96 ± 27,31	7,10 ± 7,89	< 0,001
	48,65 ± 26,74	12,06 ± 12,89	< 0,001
Ładunki DBP (%)	18,12 ± 8,78	9,32 ± 8,94	0,002
Całodobowo/czuwanie/noc	20,4 ± 8,41	7,76 ± 9,13	0,001
	18,45 ± 20,89	13,98 ± 14,20	0,350
LVMI [g/m ²]	57,07 ± 8,40	62,56 ± 9,13	0,345
sAGT [ng/ml]	207,28 ± 10,13	152,54 ± 11,54	0,023
uAGT [ng/ml]	17,16 ± 2,54	8,03 ± 3,45	< 0,0001

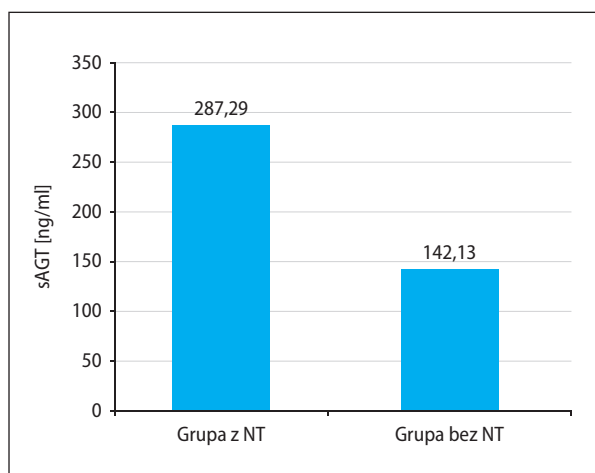
BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; HOMA-IR — indeks insulinooporności; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; MAP (*mean arterial pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; AGT — angiotensynogen; s — surowica; u — moc; LVMI (*left ventricular mass index*) — wskaźnik masy mięśniowej lewej komory

Dyskusja

Wzrastająca liczba przypadków otyłości wśród dzieci i młodzieży, do której przyczyniły się niekorzystne skutki pandemii, skłania do poszukiwania skutecznych, małoinwazyjnych metod wykrywania wczesnych powikłań tej choroby, w tym: NT i ORG. Dzięki wyodrębnieniu grupy pacjentów z powyższymi następstwami możliwe jest szybkie włączenie leczenia nefroprotekcijnego, równocześnie w wyższych dawkach, mającego efekt hipotensyjny oraz efektywna profilaktyka późnych powikłań otyłości w życiu dorosłych, przyczyniających się do wzrostu śmiertelności w tej chorobie. Dotychczas NT u dzieci

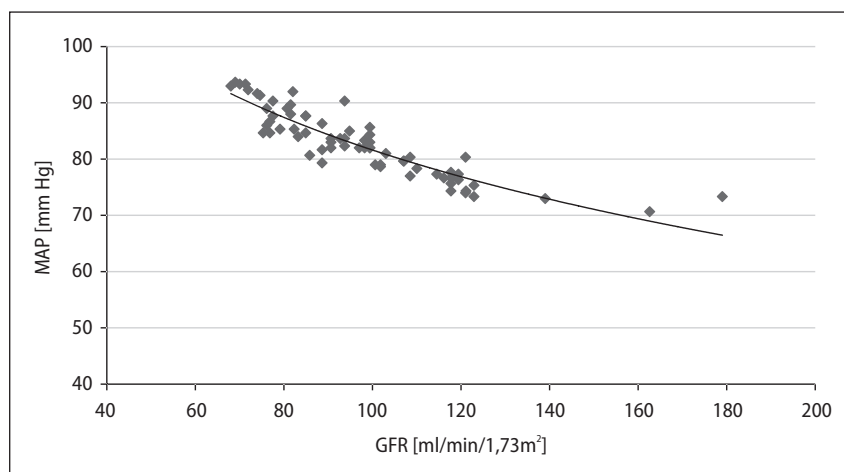
rozpoznano na podstawie analizy trzech pomiarów ciśnienia tętniczego przekraczających 95. centyl dla wieku, płci i wzrostu. Obecnie coraz częściej wskazuje się na rolę diagnostycznego 24-godzinowego pomiaru ciśnienia tętniczego metodą holterowską, pozwalającego wykluczyć zamaskowane NT i NT „białego fartucha”. Ponadto stwierdzenie braku opadania wartości ciśnienia tętniczego w porze nocnej może stanowić wczesny objaw przewlekłej choroby nerek [17].

Dotychczas do końca nie poznano patomechanizmu powstawania NT u dzieci i młodzieży w przebiegu otyłości. Prawdopodobnie może on wynikać z kilku przyczyn, między innymi może być efektem

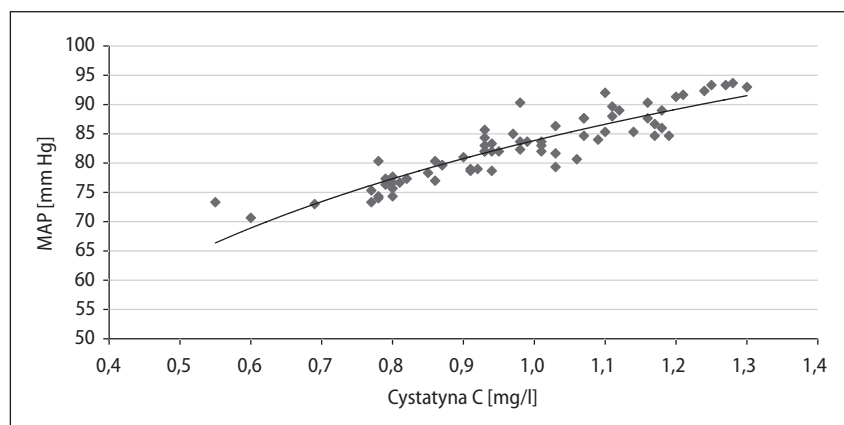


Rycina 1. Średnie stężenia angiotensynogenu w surowicy krwi (sAGT) otyłych pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (NT) oraz bez NT

powikłań metabolicznych związanych z insulinopornością i przebudową naczyń, a także wynikiem subklinicznego uszkodzenia nerek w postaci ORG [18, 19]. W przedstawionym badaniu nie wykazano wpływu insulinoporności oraz zaburzeń stężenia insuliny i glukozy na wartości ciśnienia tętniczego. Potwierdzono zależność pomiędzy MAP a GFR ocenianą na podstawie stężenia cystatyny C (wyliczoną ze wzoru Fillera). Nie odnotowano natomiast korelacji GFR obliczonego na podstawie stężenia kreatyniny (według wzoru Schwartz) z wartościami ciśnienia tętniczego. Może to wynikać z mniejszej czułości kreatyniny w stosunku do oceny wczesnego spadku GFR i większej swoistości cystatyny C ze względu na jej niezależność od masy mięśniowej, płci i wieku. W doniesieniach podkreśla się, iż stres



Rycina 2. Korelacja pomiędzy wartościami średniego ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial pressure*) oraz wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), ocenianym na podstawie wzoru Fillera ($p < 0,001$; $r = -0,700$) u pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym (NT)



Rycina 3. Zależność pomiędzy wartością średniego ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial pressure*) a stężeniem cystatyny C ($p < 0,001$, $r = 0,674$) u pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym (NT)

oksydacyjny, indukowany cytokinami prozapalnymi uwalnianymi z tkanki tłuszczowej, stymuluje lokalnie w nerkach układ RAA, co następnie prowadzi do włóknienia kłębuszków nerkowych i progresywnego spadku GFR. Jednocześnie systemowe oddziaływanie jednej ze składowych układu RAA przyczynia się do rozwoju NT [20]. W przeprowadzonym badaniu wykazano znacząco podwyższone stężenie AGT w surowicy krwi (oddziaływanie systemowe, ogólnoustrojowe) i moczu (lokalny efekt w kłębuszkach nerkowych) w grupie pacjentów z otyłością i NT w stosunku do grupy dzieci i młodzieży z otyłością i bez NT. Ponadto stwierdzono, iż stężenie AGT w surowicy krwi korelowało z wartościami średniego SBP ocenianego w 24-godzinnym pomiarze ciśnienia tętniczego metodą holterowską. Stężenie AGT wydzielanego miejscowo w kłębuszkach nerkowych i obecnego w moczu korelowało ze średnimi wartościami mierzonego całodobowo DBP. Angiotensynogen jako marker uszkodzenia nerek, ze względu na zaobserwowaną korelację ze stężeniem cystatyny C, może pośrednio być wskaźnikiem rozwijającej się także w tej grupie pacjentów ORG. W związku z tym prawdopodobnym patomechanizmem NT w badanej grupie dzieci i młodzieży może być subkliniczna ORG jako konsekwencja pobudzenia układu RAA, objawiająca się hipofiltracją, której nie towarzyszyła znamienna, oceniana w porcji moczu, proteinuria.

W niniejszym badaniu na podstawie wykonanego u każdego pacjenta ECHO serca oceniano także parametry przerostu mięśnia sercowego mogące świadczyć o długotrwałym NT. Nie wykazano zależności LVMI z MAP oraz GFR, co może pośrednio wskazywać na stosunkowo krótko trwające NT w badanej grupie pacjentów pediatrycznych z otyłością. Jednak ze względu na stwierdzenie u pacjentów hipofiltracji będącej późnym następstwem glomerulopatii związanej z otyłością, charakteryzującej się w pierwszych latach hiperfiltracją, można podtrzymać hipotezę o wtórnym względem dłużej trwającego uszkodzenia nerek podłożu NT u dzieci i młodzieży z otyłością uczestniczących w tym badaniu. Należy dodać, iż w grupie pacjentów z NT i otyłością nie stwierdzono znamiennej mikroalbuminurii oraz białkomoczu, które mogą występować na wczesnym etapie ORG, trzeba jednak wspomnieć, że obecność białkomoczu i mikroalbuminurii nie jest koniecznym elementem rozpoznania ORG i może nie występować u każdego pacjenta [6]. Stężenie AGT w surowicy

w krwi i moczu może stanowić marker łączący rozpoznane NT z ORG. W celu potwierdzenia powyższych wyników zaplanowano poszerzenie badanych grup dzieci i młodzieży z otyłością.

Wnioski

Patomechanizm NT w otyłości może być wtórny do uszkodzenia nerek w przebiegu ORG. Nowym markerem NT w przebiegu ORG może być AGT oceniany w surowicy krwi i moczu, który łączy ogólnoustrojowy wpływ nadaktywności układu RAA z lokalnymi zaburzeniami GFR, wynikającymi z uszkodzenia nerek w otyłości u dzieci i młodzieży.

Źródła finansowania

Grant Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dla Młodych Naukowców, tytuł: *Ocena wczesnych markerów uszkodzenia nerek u pacjentów pediatrycznych z otyłością*, nr 502-14-1031160-41239

Piśmiennictwo

1. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, et al. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(15): 1309–1319, doi: [10.1016/j.jacc.2013.07.042](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.042), indexed in Pubmed: [23954339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954339/).
2. Xu T, Sheng Z, Yao Li. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med.* 2017; 11(3): 340–348, doi: [10.1007/s11684-017-0570-3](https://doi.org/10.1007/s11684-017-0570-3), indexed in Pubmed: [28791668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791668/).
3. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries APJ, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12(8): 453–471, doi: [10.1038/nrneph.2016.75](https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.75), indexed in Pubmed: [27263398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27263398/).
4. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001; 59(4): 1498–1509, doi: [10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x), indexed in Pubmed: [11260414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11260414/).
5. Praga M, Morales E. The Fatty Kidney: Obesity and Renal Disease. *Nephron.* 2017; 136(4): 273–276, doi: [10.1159/000447674](https://doi.org/10.1159/000447674), indexed in Pubmed: [27414023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27414023/).
6. Serra A, Romero R, Lopez D, et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int.* 2008; 73(8): 947–955, doi: [10.1038/sj.ki.5002796](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002796), indexed in Pubmed: [18216780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18216780/).
7. Ostalska-Nowicka D, Mackowiak-Lewandowicz K, Perek B, et al. Megalin - a facultative marker of obesity-related glomerulopathy in children. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019; 33(2): 415–420, indexed in Pubmed: [30968683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30968683/).
8. Zhao Y, Li G, Wang Y, et al. Alteration of Connexin43 expression in a rat model of obesity-related glomerulopathy. *Exp Mol Pathol.* 2018; 104(1): 12–18, doi: [10.1016/j.yexmp.2017.11.017](https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2017.11.017), indexed in Pubmed: [29246788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246788/).
9. Navalesi R, Rizzo L, Nannipieri M, et al. [Hypertension and diabetes]. *Ann Ital Med Int.* 1995; 10(Suppl): 121S–129S, indexed in Pubmed: [8562258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8562258/).
10. Sebeková K, Klassen A, Bahner U, et al. [Overweight and obesity — risk factors in the development and progression of renal disease]. *Vnitr Lek.* 2004; 50(7): 544–549, indexed in Pubmed: [15323263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15323263/).
11. Kawarazaki W, Fujita T. The Role of Aldosterone in Obesity-Related Hypertension. *Am J Hypertens.* 2016; 29(4): 415–423, doi: [10.1093/ajh/hpw003](https://doi.org/10.1093/ajh/hpw003), indexed in Pubmed: [26927805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927805/).

12. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The adipose tissue renin-angiotensin system and metabolic disorders: a review of molecular mechanisms. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2012; 47(4): 379–390, doi: [10.3109/10409238.2012.694843](https://doi.org/10.3109/10409238.2012.694843), indexed in Pubmed: [22720713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22720713/).
13. Remuzzi G, Perico N, Macia M, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005(99): S57–S65, doi: [10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x), indexed in Pubmed: [16336578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16336578/).
14. Must A, Anderson SE. Body mass index in children and adolescents: considerations for population-based applications. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30(4): 590–594, doi: [10.1038/sj.ijo.0803300](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803300), indexed in Pubmed: [16570087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16570087/).
15. Richey PA, Disessa TG, Hastings MC, et al. Ambulatory blood pressure and increased left ventricular mass in children at risk for hypertension. *J Pediatr.* 2008; 152(3): 343–348, doi: [10.1016/j.jpeds.2007.07.014](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.07.014), indexed in Pubmed: [18280838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18280838/).
16. Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, et al. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(3): 552–560, doi: [10.2215/CJN.04180510](https://doi.org/10.2215/CJN.04180510), indexed in Pubmed: [21115623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21115623/).
17. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Sociedad Europea de Hipertensión, European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009; 27(9): 1719–1742, doi: [10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b), indexed in Pubmed: [19625970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19625970/).
18. Barkai L, Paragh G. Metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Orv Hetil.* 2006; 147(6): 243–250, indexed in Pubmed: [16610614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16610614/).
19. Yang S, Cao C, Deng T, et al. Obesity-Related Glomerulopathy: A Latent Change in Obesity Requiring More Attention. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45(4): 510–522, doi: [10.1159/000507784](https://doi.org/10.1159/000507784), indexed in Pubmed: [32498064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498064/).
20. Chalmers L, Kaskel FJ, Bamgbola O. The role of obesity and its biochemical correlates in the progression of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006; 13(4): 352–364, doi: [10.1053/j.ackd.2006.07.010](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.07.010), indexed in Pubmed: [17045221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17045221/).