

Nefropatia związana z otyłością

W ciągu ostatnich dwóch dekad w większości rozwiniętych krajów świata obserwuje się stały i znaczny wzrost częstości występowania zarówno nadwagi jak i otyłości. Wzrastająca liczba dowodów wskazuje na istotne miejsce nadmiernej masy ciała w patogenezie przewlekłej choroby nerek. W niniejszej pracy przeanalizowano potencjalne mechanizmy biorące udział w rozwoju nefropatii związanej z otyłością, przedstawiono zmiany czynnościowe i strukturalne obserwowane w nerkach otyłych chorych. Wskazano na potencjalne znaczenie terapii otyłości i jej metabolicznych powikłań jako skutecznej formy profilaktyki i leczenia przewlekłej choroby nerek w tej grupie chorych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 253-257)

Obesity-related nephropathy

Over the past two decades in most developed countries steady and significant increase in overweight and obesity prevalence has been observed. Growing number of evidence indicate obesity as an important risk factor in pathogenesis of chronic kidney disease. This paper analyses potential mechanisms associated with obesity-related nephropathy, describes functional disorders and histological lesions observed in obese patients, shows potential renal benefits from obesity and its metabolic consequences treatment.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 253-257)

Przewlekła choroba nerek jest złożonym zespołem chorobowym rozwijającym się z powodu uszkodzenia miąższu nerek przez toczące się procesy patologiczne, powodujące stopniowe się pogarszanie się GFR, narastanie zaburzeń funkcji endokrynej i wydalniczej nerek. Powiększająca się liczba chorych na schyłkową niewydolność nerek (*end-stage renal disease* – ESRD), związane z tym powikłania sercowo-naczyniowe oraz wysokie wskaźniki śmiertelności są problemem ogólnoswiatowym. Pacjenci ze schorzeniami nerek są szczególnie narażeni na choroby układu krążenia, ponieważ do klasycznych czynników ryzyka dołączają się specyficzne dla chorób nerek – np. hiperlipoproteinemia, białkomocz czy podwyższony poziom fibrynogenu. Liczba osób wymagających leczenia nerkozastępczego podwaja się w okresach średnio 10-letnich – szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych osiągnie ona w roku 2010 650 tysięcy, a koszty jej leczenia wyniosą 28 miliardów dolarów [54]. W Polsce liczba osób leczonych dializami przekroczyła 14 tysięcy [29]. Głównymi przyczynami przewlekłej choroby nerek w Polsce są: nefropatia cukrzycowa (cukrzyca jest także najczęstszą przyczyną rozpoczęcia dializoterapii), nefropatia nadciśnieniowa, pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek, przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, wiotłobielowatość nerek, rzadziej choroby układowe [37]. Identyfikacja zatem potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju ESRD powinna mieć znaczenie priorytetowe.

Biorąc pod uwagę kontekst społeczny i

ekonomiczny ESRD coraz większe znaczenie przypisuje się dotychczas niedocenionej przyczynie niewydolności nerek – otyłości. W ciągu ostatnich dwóch dekad obserwuje się bowiem w większości rozwiniętych krajów świata stały i znaczny wzrost częstości występowania zarówno nadwagi jak i otyłości. Na podstawie ostatniego badania NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) przeprowadzonego w latach 1999-2002 wykazano, że aż 65,7% dorosłej populacji ma nadwagę lub otyłość, u 30,6% stwierdzono otyłość (BMI > 30 kg/m²) i u 5,1% otyłość patologiczną (BMI > 40 kg/m²) [20]. W Stanach Zjednoczonych koszty związane z leczeniem chorych z nadwagą lub otyłych szacuje się na 100 mld dolarów rocznie, co stanowi ok. 6% wszystkich wydatków na opiekę zdrowotną. Podobna sytuacja epidemiologiczna występuje w krajach europejskich. W Wielkiej Brytanii w ciągu ostatnich 25 lat miał miejsce trzykrotny wzrost częstości występowania otyłości. W 1980 roku tylko 6% mężczyzn i 8% kobiet było klasyfikowanych jako otyłe, podczas gdy w 2002 roku kryterium otyłości spełniało już 23% mężczyzn i 25% kobiet (populacja od 16. do 75. roku życia) [16].

W pierwszym ogólnopolskim badaniu obejmującym reprezentatywną grupę dorosłych Polaków w wieku 18-94 lat oceniającym rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, NATPOL PLUS (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe) wykazano, że co drugi dorosły Polak ma nadwagę lub jest otyły. BMI > 25 kg/m² stwierdzono u 53% badanych respondentów, u 58% mężczyzn i 48% ko-

Joanna DYTFFELD

Paweł BOGDAŃSKI

Danuta PUPEK-MUSIALIK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Danuta Pupek-Musialik

Słowa kluczowe:

- zespół metaboliczny
- glomerulopatia
- dyslipidemia
- leptyna
- insulinooporność

Key words:

- metabolic syndrome
- glomerulopathy
- dyslipidaemia
- leptin
- insulin resistance

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Paweł Bogdański
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego AM w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
Tel.: (061) 854-93-78, Fax: (061) 847-85-29
e-mail: pawelbogdanski@wp.pl

biet. Nadwagę istotnie częściej rozpoznawano u mężczyzn (39%) niż u kobiet (29%); częstość występowania otyłości wyniosła 19% zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn [56].

Całokształt niekorzystnych zjawisk indukowanych przez otyłość został określony mianem zespołu metabolicznego i formalnie zdefiniowany przez WHO w 1998 roku. Zweryfikowana przez NCEP/ATPIII w 2001 definicja zespołu metabolicznego stanowiła podstawę do określenia częstości jego występowania w populacji objętej badaniem NHANES III [17]. Niestandardyzowana oraz standaryzowana w stosunku do wieku wynosiła odpowiednio 21,8 i 23,7% w populacji Stanów Zjednoczonych powyżej 20 roku życia. Daje to liczbę ok. 47 milionów ludzi cierpiących na zespół metaboliczny. W Polsce częstość jego występowania to także ok. 20% z niewielką przewagą kobiet (22%) niż mężczyzn (18%) (populacja między 18. a 94. r.ż.) [57]. Warto dodać, że liczby te nie odnoszą się do najnowszych, bardziej restrykcyjnych – przynajmniej dla Europejczyków – wytycznych rozpoznawania zespołu metabolicznego [25]. Po ich uwzględnieniu szacunki co do rozpowszechnienia zespołu prawdopodobnie będą wyższe. Jest to fakt o tyle niepokojący, że nie ma już wątpliwości, iż zespół metaboliczny powoduje wzrost zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe. Brak jest jednak badań potwierdzających, które z jego składowych (hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość trzewna, dyslipidemia) wpływa najsilniej na ryzyko powikłań. Dysponujemy danymi, które upoważniają nas do stwierdzenia, że zespół metaboliczny zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych bardziej niż izolowana hiperglikemia i wywiera dodatkowy efekt patogenetyczny z powodu skojarzenia wielu czynników ryzyka – przede wszystkim hiperinsulinemii i insulinooporności [44]. Ustalono, że osoby z zespołem metabolicznym i wysokim ryzykiem wg *Framingham Risk Score* są około 20% bardziej zagrożone powikłaniami od osób z wysokim ryzykiem, ale bez rozpoznania zespołu metabolicznego [33]. Co więcej, coraz więcej mówi się o powikłaniach nerkowych zespołu metabolicznego.

BMI a choroba nerek nerek

Dowodów na związek BMI 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% [47]. Też o związek między nadmiarem masy ciała a ryzykiem rozwoju niewydolności nerek badały także duże badania epidemiologiczne w populacji chorych na ESRD. *Hsu* i wsp. w retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym ponad 320 tys. osób wykazali, że wraz ze wzrostem BMI rośnie częstość występowania ESRD – od 10 na 100 tys. osób wśród osób z BMI 18-24,5 kg/m² do 108 na 100 tys. wśród tych 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 [23]. Korzystając z definicji zespołu metabolicznego *Chen* i wp. przedstawili podobne wnio-

ski. 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, jak i niejawnej klinicznej 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%) [13].

Nefropatia związana z zespołem metabolicznym

W kontekście powikłań otyłości w piśmiennictwie coraz częściej używa się pojęcia glomerulopatii związanej z otyłością (ORG – *obesity-related glomerulopathy*). Uważa się, że jej częstość to około 2% [28], natomiast związek między jej nasileniem a czasem trwania otyłości pozostaje niejasny; dostępne prace badawcze mówią o co najmniej 2-letnim czasie trwania otyłości do czasu rozwoju ORG [35]. W celach diagnostycznych wyodrębnia się trzy składowe tego zespołu chorobowego: otyłość, zaznaczony białkomoc bez obrzęków i prawidłowy poziom albumin w surowicy. Najczęściej występuje u otyłych z BMI przekraczającym 40 kg/m², a więc w otyłości olbrzymiej. Poziom cholesterolu całkowitego w surowicy jest zwykle niższy niż u osób z zespołem nefrotycznym, natomiast GFR jest zwykle obniżony [11]. Aby rozpoznać ORG należy wykluczyć nefropatię cukrzycową i nadciśnieniową. Częstość rejestrowanych ORG rośnie. Analiza wszystkich biopsji nerek wykonanych w *Renal Pathology Laboratory* Uniwersytetu Columbia w Nowym Jorku (n=6818) wykazała dziesięciokrotny wzrost występowania częstości tych glomerulopatii między okresami 1986-2000 a 1996-2000: z 0,2% do 2% [28]. Obecność u chorych otyłych szczególnych zmian histologicznych w nerkach 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 [12]. Mimo istnienia u tych chorych niekiedy nawet bardzo znacznego białkomoczu nie rozwija się u nich pełen zespół nerczycowy, co także pozwala odróżnić idiopatyczne FSGS od FSGS spowodowanego otyłością. Pierwotnie rejestrowane przypadki ORG przemawiały za względnie łagodnym przebiegiem choroby, ale nasza dotychczasowa wiedza weryfikuje te poglądy. Wydaje się także, że wbrew wcześniejszym przypuszczeniom rokowanie u tych osób jest złe – *Praga* i wsp. wykazali, że u prawie połowy rozwija się ostatecznie przewlekła choroba nerek [42].

Czynniki wpływające na rozwój nefropatii związanej z zespołem metabolicznym

Znaczenie w patofizjologii nefropatii związanej z otyłością wydaje się mieć kilka czynników:

- Hiperperfuzja kłębuszkowa. Badania

eksperymentalne wykazały zwiększony przepływ nerkowy i wzrost filtracji kłębuszkowej u otyłych zwierząt. Warto dodać, że FSGS rozpoznaje się w także stanach klinicznych generalnie związanych z hiperfiltracją, takich jak np. obecność jednej nerki. W otyłości jest to wywołane rozszerzeniem tętniczek doprowadzających kłębuszka, prawdopodobnie poprzez zwiększenie resorpcji zwrotnej sodu w pętli *Henle*go [43]. Za zwiększoną resorbccją zwrotną sodu odpowiadać może natomiast wzmocniona aktywność współczulna (ma ona miejsce także lokalnie w nerkach), hiperinsulinemia (choć efekt wzmocnienia reabsorbccji cewkowej sodu przez nią indukowanej opisuje się jako przejściowy) oraz nadmierna ekspresja układu RAA (także lokalnego). Nie można zaniedbać znaczenia fizycznych zmian w nerkach. Wykazano, że zwiększenie obwodu brzucha skutkuje u niektórych otyłych wzrostem ciśnienia wewnątrzbrzuszego nawet do 35-40 mmHg, co w rezultacie może się przyczyniać do wzmocnionej reabsorbccji sodu. Oprócz tego w przebiegu otyłości opisano zmiany histologiczne w rdzeniu nerek, polegających na wzroście zawartości glikozaminoglikanów, co niewątpliwie przyczynia się do kompresji tkanki nerki.

- Dyslipidemia – uważa się, że dyslipidemia powoduje sklerotyzację kłębuszków nerkowych, choć mechanizmy na drodze których do tego dochodzi nie są do końca jasne. Prawdopodobnie zwiększony poziom cholesterolu w surowicy odgrywa w rozwoju choroby nerek podobną rolę, jak w przypadku miażdżycy dużych i średnich naczyń. W biopsjach ludzkich nerek pochodzących od chorych z niewydolnością nerek obecne są bowiem komórki piankowe zawierające lipidy [21]. Wiele badań eksperymentalnych pokazało, że dyslipidemia może inicjować proces glomerulopatii, jak również pogarszać przebieg niewydolności nerek. *Samuelson* i wsp. udowodnił silną korelację pomiędzy bogatymi w triglicerydy, zawierającymi apo-B lipoproteinami a stopniem progresji choroby nerek [46]. Wiadomo także, że myszy z niedoborem acylotransferazy lecytyna-cholesterol (LCAT) ostatecznie rozwijają niewydolność nerek w wyniku akumulacji lipidów tamże [30]. *Yorioka* i wsp. wykazali, że u chorej z FSGS zabieg aferezy lipidów spowodował znaczne zmniejszenie białkomoczu [55]. Badanie MDRD z kolei udowodniło, że w grupie 840 chorych z różnymi chorobami nerek niski poziom HDL cholesterolu był niezależnym czynnikiem ryzyka progresji choroby nerek [24]. *Muntner* i wsp. stwierdzili, że niski poziom HDL cholesterolu i wysoki – trójglicerydów zwiększały ryzyko choroby nerek wśród prawie 13 tysięcznej kohorty badania ARIC [36]. Związek pomiędzy dyslipidemią a funkcją nerek był także oceniany wśród 4483 zdrowych mężczyzn uczestniczących w badaniu *Physicians' Health Study*. Okazało się, że podwyższony poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu non-HDL, wysoki stosunek cholesterolu całkowitego do HDL cholesterolu i niski HDL były związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju dysfunkcji nerek [5].

- Produkty tkanki tłuszczowej – tkanka tłuszczowa nie jest jedynie magazynem tłuszczu, w świetle aktualnej wiedzy powinno się ją rozpatrywać jako odrębny organ

endokryny. Wydzielane przez nią substancje w wielorakich mechanizmach mogą mieć istotny wpływ na pogorszenie funkcji nerek u osób otyłych. Leptyna – produkt genu obiegający ekspresji głównie w tkance tłuszczowej, jest transportowana z adipocytów do OUN, gdzie za pośrednictwem swoistych receptorów hamuje układ stymulujący łaknienie, pobudza natomiast – hamujący. W wyniku tych działań zwiększa się uczucie sytości i dochodzi do spadku spożycia pokarmów. Jednocześnie leptyna zwiększa wydatkowanie energii, dzięki czemu może doprowadzić do ujemnego bilansu energetycznego i zmniejszenia masy ciała. W tkance tłuszczowej hamuje lipogenezę i pobudza lipolizę. U ludzi otyłych stwierdza się podwyższone stężenia leptyny, przyjmując się więc, że otyłość jest stanem leptynoooporności. W nerkach leptyna stymuluje syntezę TGF- β 1 (*transforming growth factor*, który *nota bene* także jest produkowany w adipocytach), co prowadzi do zwiększonego odkładania się kolagenu i proliferacji mezęngium. Wolf i wsp. pokazali, że wlew leptyny skutkowało u szczurów białkomoczem i następczym stwardnieniem kłębuszków [53]. Leptynę obarcza się także winą za aktywację układu sympatycznego i powstanie nadciśnienia w przebiegu otyłości.

Bardzo ważną rolę przypisuje się TGF- β 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 przeciwcało antyTGF- β 1 prezentowały zmniejszoną ekspresję nerkowej fibronektyny oraz kolagenu IV w porównaniu do myszy pozbawionych antyTGF- β 1. Jednocześnie u myszy poddanych działaniu antyTGF- β 1 obniżył się poziom TGF- β 1, natomiast glikemia nie spadła w sposób istotny, co wskazuje wg autorów na sprawczą rolę TGF- β 1 w indukowaniu stwardnienia kłębuszków nerkowych [59].

Za działanie miejscowo pozapalne, stymulujące rozwój FSGS w nerkach obarczany jest TNF α – 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 w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych. Jego biologicznym efektem jest działanie kataboliczne na tkankę tłuszczową. Uważa się ponadto, że TNF α obniża wrażliwość na insulinę poprzez inaktywację substratu dla receptora insuliny IRS-1. Nieaktywny IRS-1 nie jest w stanie uczestniczyć w prawidłowym przekazywaniu sygnału insuliny w komórkach [22]. Dowodów na udział TNF α w rozwoju insulinooporności dostarczyły badania eksperymentalne, w których badano zwierzęta z celowaną mutacją uniważniającą gen TNF α lub jego receptora. Myszy bez tego genu w przypadku karmienia dietą bogatą w tłuszcz nie wykazywały pogorszenia insulinooporności [51]. TNF α nasila także insulinooporność, pośrednio stymulując lipolizę i zwiększając wyrzut WKT.

- Lipotoksyczność – dobrze udokumentowanym zjawiskiem towarzyszącym wielonarządowej dysfunkcji narządów w

przebiegu insulinooporności. Jest to proces będący skutkiem zwiększonego napływu wolnych kwasów tłuszczowych do wątroby polegający na wzroście wewnątrzkomórkowego stężenia związków potencjalnie cytotoksycznych – diacylogliceroli, trójglicerydów oraz ceramidu [6]. Diacyloglicerol powoduje zwiększenie aktywności kinazy białkowej biorącej udział w inaktywacji IRS1, ceramidy kandydują zaś do miana głównych mediatorów apoptozy [50]. Istnieją dowody wskazujące, że lipotoksyczność oddziałuje nie tylko na wątrobę, ale również na mięśnie szkieletowe, kardiomiocyty, komórki β trzustki i prawdopodobnie komórki śródbłonka. Omawiane zjawisko ma zatem wpływ na funkcję nie tylko każdej komórki z osobna, ale także globalnie na tkanki i narządy. Indukcja apoptozy w wyniku lipotoksyczności ma więc ogromne znaczenie czynnościowe dla całego organizmu. W odniesieniu do nerek istnieje szereg dowodów wskazujących na fakt, że na skutek białkomoczu dochodzi do zjawiska lipotoksyczności w komórkach kanalików proksymalnych nefronu. Towarzyszący proteinurii proces zapalny w otaczającym śródmiaższu wydaje się być efektem reabsorpcji związanych z albuminami wolnych kwasów tłuszczowych [48]. Brak jest natomiast badań odpowiadających na pytanie czy lipotoksyczność powoduje uszkodzenie konkretnego typu komórek w nerce w otyłości, szczególnie przy braku pierwotnego białkomoczu.

- Hiperinsulinemia – wydaje się, że wczesna, hiperglikemiczna, związana z hiperinsulinemią faza zespołu metabolicznego wywiera duży wpływ na wczesne zmiany w kłębuszkach nerkowych. Obserwowano, że u małp *Rhesus* z samoistną otyłością hipertrofia kłębuszków pojawia się przy nieobecności hiperglikemii, nadciśnienia, klinicznych cech dysfunkcji nerek, jak również bez histologicznych zmian w mezęngium [15]. Insulina w stopniu słabym nasila zależną od śródbłonka wazodylatację i może przyczyniać się do hiperfiltracji, o czym już była mowa. 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 efekcie tego dochodzi do zwiększenia przepuszczalności kapilar kłębuszkowych i wazodylatacji [2]. Abrass i wsp. pokazali, że duże dawki insuliny powodują – typowe dla nefropatii cukrzycowej – zmiany w kulturach szczurzego mezęngium, m.in. poprzez stymulację ekspresji kolagenu. Zmiany te nie cofnęły się po zaprzestaniu stosowania insuliny, co sugerowało trwały wpływ na ekspresję genu [1]. Anderson i wsp. w podobnym badaniu eksperymentalnym zaobserwowali zwiększoną pod wpływem insuliny ekspresję mRNA dla kolagenu I, kolagenu IV, fibronektyny oraz TGF- β 1 [4].

Wpływ otyłości na przebieg innych chorób nerek

Bonnet i wsp. ocenili wpływ podwyższonego BMI na stan kliniczny przy rozpoznaniu, przebiegu naturalny choroby oraz nasilenie zmian histopatologicznych u 162 chorych na nefropatię IgA. Wyniki analizy wskazywały, że zarówno nadciśnienie, jak i niewy-

dolność nerek u osób z BMI > 25 kg/m² rozwijały się szybciej niż u osób z prawidłową masą ciała. Do predyktorów rozwoju niewydolności nerek oprócz BMI należał charakter zmian histologicznych oraz nadciśnienie tętnicze [10].

Praga i wsp. stwierdzili ponadto, że otyłość pozostaje istotnym czynnikiem rozwoju postępującej choroby nerek u pacjentów po jednostronnej nefrektomii. W grupie chorych otyłych po tym zabiegu 92% rozwinęło białkomocz i niewydolność nerek, podczas gdy u pacjentów z BMI < 30 kg/m² powikłania te stwierdzono u 12% (p<0,001). Prawdopodobieństwo braku proteinurii i prawidłowej funkcji nerek 10 lat po przeszczepie u osób otyłych wyniosło odpowiednio 40 i 70%, podczas gdy u chorych nieotyłych – 93 i 98%. [41]. Ta sama grupa badaczy doszła o podobnych wniosków jeśli chodzi o zachowanie funkcji nerek u pacjentów z agenezją nerki w zależności od BMI [18].

Obecność otyłości wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka nerki. Bergstrom i wsp. dokonali przeglądu 22 badań z lat 1966-1998 i wskazali na istnienie dodatniej zależności między BMI a omawianym ryzykiem u obojga płci [8]. Potwierdził to również Chow i wsp. w grupie 363 tys. Szwedów, obserwowanych przez 16 lat. Podwyższone BMI i nadciśnienie tętnicze niezależnie zwiększały ryzyko rozwoju raka nerki [14].

Terapia niefarmakologiczna

Wątpliwości nie budzą korzyści wynikające z leczenia zespołu metabolicznego, co udowodniło m.in. stanowiące podwaliny działań prewencyjnych badanie *Finnish Diabetes Prevention Study* [49]. W ponad 3-letniej obserwacji badacze wykazali, że zmiana tzw. stylu życia, polegająca na redukcji masy ciała, zwiększeniu aktywności fizycznej, zmniejszeniu spożycia tłuszczu, natomiast zwiększenia – błonnik pokarmowego prowadzi do znacznego zmniejszenia ryzyka zachorowania na cukrzycę.

Interesującym zatem wydaje się pytanie, czy postępowanie mające na celu redukcję masy ciała poprawia również funkcję nerek? Postawili je sobie Morales i wsp., badając chorych z nefropatią cukrzycową i niecukrzycową. Przydzielono ich losowo do grupy diety normobiałkowej, niskokalorycznej oraz do grupy bez zmiany dotychczasowej diety. Czas obserwacji wyniósł 5 miesięcy. Okazało się, że pacjenci stosujący dietę niskokaloryczną schudli (średnio 4,1 \pm 3%); zaobserwowano u nich też spadek białkomoczu o 31,2% (od wyjściowego 2,8 \pm 1,4 do 1,9 \pm 1,4 g/24 h; p<0,005). Ci, którzy nie zmienili diety – przytyli, a białkomocz miał tendencję do wzrostu. Nie było istotnych zmian między grupami, jeśli chodzi o parametry nerkowe, chociaż poziom kreatyniny nieznacznie pogorszył się u chorych nie stosujących diety niskokalorycznej. Autorzy wnioskowali zatem, że niewielka utrata masy ciała u osób z przewlekłymi nefropatiami może być korzystna w kontekście zmniejszenia białkomoczu [34].

Do podobnych wniosków Praga i wsp. badając grupę pacjentów z białkomoczem i wpływ stosowania u nich diety niskokalorycznej przez rok. Średnia redukcja masy ciała wyniosła 12%, białkomocz spadł o po-

nad 80% [40].

Bezpieczna forma redukcji masy ciała dla osób chorujących na przewlekłe choroby nerek to nie tylko postępowanie dietetyczne, ale także chirurgiczne. *Alexander* i wsp. potwierdzili tę tezę badając efekt operacyjnego połączenia omijającego u 30 śmiertelnie otyłych chorych: 19 z przewlekłą chorobą nerek i 11 po transplantacji nerki [3]. Następca redukcja masy ciała była u tych osób podobna jak u osób otyłych bez współistniejącej choroby nerek. Kontrwersyjną tezę postawili natomiast *Marks* i wsp., twierdząc, że otyłość – zwłaszcza patologiczna – nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepu nerki. Nie stwierdzili oni bowiem – w przeciwieństwie do innych badaczy – różnicy w 3-letnim przyjęciu przeszczepu między osobami otyłymi a nieotyłymi. Różnica była istotna w zakresie długości pobytu szpitalnego, konieczności ponownego przyjęcia do szpitala oraz częstości zakażeń rany. Autorzy wnioskowali więc o niepozbowanie chorych otyłych korzyści płynących z przeszczepu nerki, jeśli są wskazania do tego typu zabiegu [32].

Terapia farmakologiczna

Z punktu widzenia nefroprotekcji – także nefroprotekcji związanej z otyłością – istotne wydaje się kilka grup leków o różnorodnych działaniach. Duże znaczenie przypisuje się tiazolidynodionom. Są one jak wiemy aktywatorami PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*), czynników transkrypcyjnych należących do grupy receptorów jądrowych, takich jak np. receptory dla hormonów steroidowych. PPAR γ występują głównie w tkance tłuszczowej, ale ich ekspresję wykazano także w komórkach układu immunologicznego i w wątrobie. Ich aktywacja prowadzi do utworzenia heterodimeru z innym receptorem jądrowym, który wiąże się ze swoistymi sekwencjami DNA regulując transkrypcję genów biorących udział w metabolizmie węglowodanów i lipidów. Tiazolidynodiony aktywując PPAR γ odpowiedzialne są za zwiększenie aktywności białek transportujących kwasy tłuszczowe i zwiększony klirens trójglicerydów. Powodują zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, przez co zwiększają insulinooporność. Stymulując ekspresję transportera glukozy GLUT-4 oraz aktywność glukokinazy zmniejszają hiperglikemię. Udoowodniono ponadto, że wpływają korzystnie na komórkową sygnalizację insuliny. Tiazolidynodiony zmniejszają także insulinooporność na drodze hamowania syntezy innych związków pochodzących z tkanki tłuszczowej – TNF α , leptyny oraz rezystyny [27]. *Guam* i wsp. wykazali, że w również w nerkach dochodzi do ekspresji wszystkich podtypów PPAR: PPAR γ ulega ekspresji głównie w kanalikach proksymalnych i części grubej ramienia wstępującego pętli *Henle*-go, podczas gdy PPAR γ głównie w cewce zbiorczej, komórkach mezangium i urotelium miedniczek nerkowych, w mniejszym stopniu natomiast w naczyniach kłębuszka. PPAR β /d są obecne we wszystkich elementach nefronu [19]. Pojawiają się dane na temat roli tych receptorów w patofizjologii chorób nerek. Stosunkowo dobrze poznana jest rola tiazolidynodionów w leczeniu cukrzycy typu 2 i nefropatii cukrzycowej. Ich stosowa-

wanie wiąże się z istotnym zmniejszeniem mikroalbuminurii u pacjentów z cukrzycą typu 2. W porównaniu z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi troglitazon, pioglitazon czy rosiglitazon powodują podobne wyrównanie glikemii, ale wydają się działać znacznie bardziej nerkoochronnie [38]. Pozytywne efekty uzyskano także w badaniach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych, co w połączeniu z obserwacją o obecności PPAR w strukturach nerki pozwala wnioskować o bezpośrednim nerkowym działaniu tej grupy leków. *Ishiki* i wsp. pokazał, że terapia troglitazonem istotnie zmniejszyła nerkowe wydalanie albumin, zredukowała hiperfiltrację i spowodowała zahamowanie ekspresji TGF β w macierzy kłębków u szczurów *Zuckera* [26]. *Bayliss* i wsp. zaobserwowali z kolei zmniejszenie włóknienia śródmiąższowego oraz szklawienia kłębuszków podczas terapii rosiglitazonem u otyłych szczurów z cukrzycą [7]. Na tej podstawie można wyciągnąć wnioski, na razie nie poparte żadnymi badaniami EBM, że tiazolidynodiony działają korzystnie na nerki również w stanie przedcukrzycowym, we współistniejącej z otyłością glomerulopatii.

W kontekście nerek coraz więcej mówi się także o aktywatorach PPAR γ . Same PPAR γ są – ze względu na ich kluczową rolę w regulacji oksydacji kwasów tłuszczowych – zaangażowane w utrzymanie homeostazy energetycznej nerek. Farmakologiczna aktywacja PPAR γ przez leki z grupy fibratów jest korzystna w takich stanach jak hiperlipidemia, jednak dokładny mechanizm korzystnego działania fibratów na nerki nie jest do końca jasny. Za najbardziej prawdopodobny przyjmuje się redukcję proliferacji mezangium poprzez hamowanie ekspresji TGF β 1, co wykazano w przypadku klofibratu [52]. Przypuszcza się, że fibraty mogą także sprzyjać reabsorpcji albumin w kanalikach nerkowych oraz hamować akumulację białka w komórkach kanalików proksymalnych.

Mówiąc o działaniach nefroprotekcyjnych leków nie można pominąć leków wpływających na układ RAA. Wiadomo, że blokada RAA przez inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), zarówno tkankowa jak i systemowa, przywraca nerce zdolność reabsorpcji wody i sodu oraz hamuje hiperfiltrację. Dysponujemy wieloma dowodami z dużych randomizowanych badań o dobroczynnym wpływie ACEI czy antagonistów receptora dla angiotensyny II (ARB) na funkcję nerek, zarówno u chorych z oboma typami cukrzycy, jak i w niecukrzycowej chorobie nerek, u chorych otyłych, jak i szczupłych. Ich szerokie omawianie daleko wykracza poza ramy tego artykułu. Wspomnieć należy jedynie, że pierwszym dużym badaniem, które udowodniło korzystne działanie ACEI, konkretnie ramiprilu, na funkcję nerek u chorych z nefropatią niecukrzycową było badanie REIN (*The Ramipril Efficacy In Nephropathy*) z 1997 roku. Objęło ono dużą, jak na owe czasy, grupę 352 chorych i pokazało, że chorych leczeni ramipriłem (proteinuria >3 g/24h) prezentowali mniejszy spadek GFR w porównaniu z chorymi leczonymi konwencjonalnie i mieli mniejsze ryzyko zwiększenia poziomu kreatyniny, mimo porównywalnego poziomu redukcji ci-

śnienia tętniczego. Po 36 m-cach obserwacji żaden chory z grupy ramiprilu nie wymagał dializoterapii [45]. Innym wnioskiem wysnutym przez badaczy nie tylko w tym badaniu było stwierdzenie, że jedynym predyktorem spowolnienia dysfunkcji nerek wyrażonej GFR była redukcja białkomoczu. Dalszymi badaniami, które udowodniły korzystny wpływ leków z omawianych grup na spowolnienie lub zmniejszenie liczby nowych przypadków choroby nerek, były: MICROHOPE [31], IRMA-2 [39], IDNT [9], RENAL [58].

Wnioski

Na podstawie przedstawionych powyżej faktów wydaje się, że dużym błędem jest niedocenie potencjalnie modyfikowalnego czynnika ryzyka rozwoju przewlekłej niewydolności nerek jaką jest otyłość. Pomimo nefroprotekcijnego działania pewnych grup leków najtańszym i najłatwiejszym podejściem terapeutycznym wydaje się zmiana stylu życia mająca na celu chudnięcie. Niezbędne niemniej wydają się dalsze badania, które ocenią skuteczność różnych grup leków w leczeniu nefropatii związanej z otyłością i pozwolą na wprowadzenie ich do codziennej praktyki lekarskiej. Należy mieć także świadomość faktu, że postępowanie mające na celu redukcję masy ciała jest niezbędne u każdego otyłego chorego z przewlekłą nefropatią przebiegającą z jawnym białkomoczem. Może to opóźnić rozwój niewydolności nerek, jej ogólnoustrojowych powikłań a także leczenia nerkozastępczego.

Piśmiennictwo

1. **Abrass C.K., Spicer D., Raugi G.J.:** Insulin induces a change in extracellular matrix glycoproteins synthesized by rat mesangial cells in culture. *Kidney Int.* 1994, 46, 613.
2. **Adelman R.D.:** Obesity and renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002, 11, 331.
3. **Alexander J.W., Goodman H.R., Gersin K. et al.:** Gastric bypass in morbidly obese patients with chronic renal failure and kidney transplant. *Transplantation* 2004, 78, 469.
4. **Anderson P.W., Zhang X.Y., Tian J. et al.:** Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF-beta 1 and matrix mRNAs in mesangial cells. *Kidney Int.* 1996, 50, 745.
5. **Ariyo A., Hennekens C.H., Stampfer M.J., Ridker P.M.:** Lipoprotein (a), lipids, aspirin, and risk of myocardial infarction in the Physician's Health Study. *J. Cardiovasc. Risk.* 1998, 5, 273.
6. **Bagby S.P.:** Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 2775.
7. **Baylis C., Atzpodien E.A., Freshour G., Engels K.:** Peroxisome proliferator-activated receptor [gamma] agonist provides superior renal protection versus angiotensin-converting enzyme inhibition in a rat model of type 2 diabetes with obesity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 307, 854.
8. **Bergstrom A., Hsieh C.C., Lindblad P. et al.:** Obesity and renal cell cancer - a quantitative review. *Br. J. Cancer* 2001, 85, 984.
9. **Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. et al.:** Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 2170.
10. **Bonnet F., Deprele C., Sassolas A. et al.:** Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 37, 720.
11. **Bray G.A.:** Medical consequences of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 2583.
12. **Chen H.M., Liu Z.H., Zeng C.H. et al.:** Podocyte

- lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 48, 772.
13. **Chen J., Muntner, Hamm L.L. et al.**: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann. Intern. Med.* 2004, 140, 167.
 14. **Chow W.H., Gridley G., Fraumeni J.F. Jr., Jarvholm B.**: Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N. Engl. J. Med.* 2000, 343, 1305.
 15. **Cusumano A.M., Bodkin N.L., Hansen B.C. et al.**: Glomerular hypertrophy is associated with hyperinsulinemia and precedes overt diabetes in aging rhesus monkeys. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 1075.
 16. Department of Health. Health Survey for England. <http://dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/PublishedSurvey/HealthSurveyForEngland> 2004
 17. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285, 2486.
 18. **Gonzalez E., Gutierrez E., Morales E. et al.**: Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int.* 2005, 68, 263.
 19. **Guan Y.**: Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 2801.
 20. **Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L. et al.**: Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004, 291, 2847.
 21. **Heinecke J.W., Suits A.G., Aviram M., Chait A.**: Phagocytosis of lipase-aggregated low density lipoprotein promotes macrophage foam cell formation. Sequential morphological and biochemical events. *Arterioscler. Thromb.* 1991, 11, 1643.
 22. **Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A. et al.**: IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996, 271, 665.
 23. **Hsu C.Y., McCulloch C.E., Iribarren C. et al.**: Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann. Intern. Med.* 2006, 144, 21.
 24. **Hunsicker L.G., Adler S., Caggiula A. et al.**: Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997, 51, 1908.
 25. **International Diabetes Federation**: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005; www.idf.org
 26. **Isshiki K., Haneda M., Koya D. et al.**: Thiazolidinedione compounds ameliorate glomerular dysfunction independent of their insulin-sensitizing action in diabetic rats. *Diabetes* 2000, 49, 1022.
 27. **Kallen C.B., Lazar M.A.**: Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1996, 93, 5793.
 28. **Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M. et al.**: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001, 59, 1498.
 29. **Krajewska M., Klinger M.**: Leczenie nefro-protেকcyjne - współczesne i przyszłe możliwości hamowania postępu przewlekłych chorób nerek. *Nefrologia i Nadcisnienie Tętnicze* 2004, 3, 88.
 30. **Lambert G., Sakai N., Vaisman B.L. et al.**: Analysis of glomerulosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase-deficient mice. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 15090.
 31. **Lonn E., Yusuf S., Hoogwerf B. et al.**: Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care* 2002, 25, 1919.
 32. **Marks W.H., Florence L.S., Chapman P.H. et al.**: Morbid obesity is not a contraindication to kidney transplantation. *Am. J. Surg.* 2004, 187, 635.
 33. **Meigs J.B.**: The metabolic syndrome. *BMJ* 2003, 327, 61.
 34. **Morales E., Valero M.A., Leon M. et al.**: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 319.
 35. **Motoyama O., Muto A., Ogiwara H. et al.**: A male patient with steroid-dependent nephrotic syndrome for 25 years and obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2004, 8, 263.
 36. **Muntner P., Coresh J., Clinton Smith J. et al.**: Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int.* 2000, 58, 293.
 37. **Myśliwiec M.**: Przewlekła niewydolność nerek. [W:] *Choroby wewnętrzne pod red. A. Szczeklika. Tom II. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2006, 1262.
 38. **Nakamura T., Ushiyama C., Shimada N. et al.**: Comparative effects of pioglitazone, glibenclamide, and voglibose on urinary endothelin-1 and albumin excretion in diabetes patients. *J. Diabetes Complications* 2000, 14, 250.
 39. **Persson F., Rossing P., Hovind P. et al.**: Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and micro-albuminuria: an IRMA 2 substudy. *Diabetes* 2006, 55, 3550.
 40. **Praga M., Hernandez E., Andres A. et al.**: Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 1995, 70, 35.
 41. **Praga M., Hernandez E., Herrero J.C. et al.**: Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int.* 2000, 58, 2111.
 42. **Praga M., Hernandez E., Morales E. et al.**: Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001, 16, 1790.
 43. **Praga M.**: Obesity - a neglected culprit in renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 1157.
 44. **Reaven G.M.**: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37, 1595.
 45. **Ruggenti P., Perna A., Mosconi L. et al.**: Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int. Suppl.* 1997, 63, 54.
 46. **Samuelsson O., Attman P.O., Knight-Gibson C. et al.**: Complex apolipoprotein B-containing lipoprotein particles are associated with a higher rate of progression of human chronic renal insufficiency. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 9, 1482.
 47. **Stern J.S., Gades M.D., Wheeldon C.M., Borchers A.T.**: Calorie restriction in obesity: prevention of kidney disease in rodents. *J. Nutr.* 2001, 131, 913.
 48. **Thomas M.E., Schreiner G.F.**: Contribution of proteinuria to progressive renal injury: consequences of tubular uptake of fatty acid bearing albumin. *Am. J. Nephrol.* 1993, 13, 385.
 49. **Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. et al.**: Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001, 344, 1343.
 50. **Unger R.H.**: Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003, 144, 5159.
 51. **Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S.**: Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997, 389, 610.
 52. **Wilmer W.A., Dixon C.L., Hebert C. et al.**: PPAR-alpha ligands inhibit H2O2-mediated activation of transforming growth factor-beta1 in human mesangial cells. *Antioxid. Redox. Signal.* 2002, 4, 877.
 53. **Wolf G., Hamann A., Han D.C. et al.**: Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1999, 56, 860.
 54. **Xue J.L., Ma J.Z., Louis T.A., Collins A.J.**: Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, 12, 2753.
 55. **Yorioka N., Taniguchi Y., Nishida Y. et al.**: Low-density lipoprotein apheresis for focal glomerular sclerosis. *Ther. Apher.* 1997, 1, 370.
 56. **Zdrojewski T., Babińska Z., Bandoz P. i wsp.**: Związek nadwagi i otyłości z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w badaniach reprezentatywnych grup dorosłych Polaków w 1997 i 2002 roku (NATPOL II, NATPOL III). *Med. Metabol.* 2002, 4, 32.
 57. **Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczęch R. et al.**: Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press.* 2005, 14, 10.
 58. **Zhang Z., Shahinfar S., Keane W.F. et al.**: Importance of baseline distribution of proteinuria in renal outcomes trials: lessons from the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 1775.
 59. **Ziyadeh F.N., Hoffman B.B., Han D.C. et al.**: 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. U S A.* 2000, 97, 8015.