

Преваленција смањене функције бубрега код гојазних особа

Вишња Лежаић^{1,2}, Наташа Златић¹, Јована Зоговић¹, Борис Жарковић¹, Бојана Живковић¹, Дејан Жакула¹, Ненад Живадиновић¹, Милица Зуковић¹, Нађа Васиљевић³

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Клиника за нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Институт за хигијену и медицинску екологију, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Удруженост гојазности са оштећењем рада бубрега доказана је у неким студијама.

Циљ рада Циљ ове студије био је да се процене преваленција смањене јачине гломеруларне филтрације (ЈФ; <60 ml/min) и утицај губитка тежине на ЈФ код 109 гојазних особа без раније познате болести бубрега.

Методе рада У зависности од вредности индекса телесне масе (ИТМ), болесници су сврстани у четири групе. Прву групу чинило је 25 предгојазних болесника (ИТМ=25-29,9 kg/m²), другу 37 гојазних болесника I степена (ИТМ=30-34,9 kg/m²), трећу групу чинила су 23 гојазна болесника II степена (ИТМ=35-39,9 kg/m²), а четврту 24 гојазна болесника III степена (ИТМ>40 kg/m²). Подаци о хипертензији, кардиоваскуларним болестима, дијабетесу, породичној историји дијабетеса, гојазности и хипертензије, о пушењу, лековима, вредности липида, концентрацији креатинина у серуму (sCr) измереном пре и после дијете и преглед мокраће узети су из картона болесника. ЈФ је процењена MDRD формулом.

Резултати Испитаници су били слични по старости и оболевању, концентрацијама липида и вредности sCr. У поређењу с осталим групама, гојазни болесници III степена имали су највиши крвни притисак (p=0,0001). Средња вредност ЈФ пре дијете била је задовољавајућа у свим групама. Смањена функција бубрега је утврђена код 12,8% болесника. После дијете код девет испитаника задржала се смањена ЈФ (<60 ml/min), а ниво липида се снизио у свим групама. ЈФ се највише опоравила код болесника код којих се ИТМ највише смањило. Ризик за настанак снижене ЈФ био је већи код старијих испитаника (процењени однос: -0,434; p<0,0001).

Закључак Гојазност је потенцијално реверзибилан фактор ризика за настанак снижене ЈФ. Однос између гојазности и снижене ЈФ може бити посредован познатим факторима ризика за настанак кардиоваскуларних болести. Ради разјашњења утицаја гојазности на рад бубрега, потребно је обавити нова испитивања.

Кључне речи: гојазност; функција бубрега; учесталост смањене функције бубрега; фактори ризика

УВОД

У развијеним земљама Запада гојазност је значајан здравствени проблем. Око две трећине одраслих особа у Сједињеним Америчким Државама има прекомерну телесну масу, тј. индекс телесне масе (ИТМ) већи од 25 kg/m², а половина њих је гојазна (ИТМ је већи од 30 kg/m²). У поређењу с нормално ухрањеним, гојазне особе чешиће оболевају од дијабетеса, хипертензије и поремећаја липида [1-6]. Стопа смртности се прогресивно повећава у зависности од ИТМ: особе чији је ИТМ 30-35 kg/m² живе краће за две до четири године, а оне чији је ИТМ већи од 40 kg/m² живе краће за 8-10 година од особа које су нормално ухрањене. Смртни исход је превасходно последица васкуларних промена [1].

Узимајући у обзир чињеницу да су хроничне болести бубрега чешиће код особа са дијабетесом, хипертензијом и када постоји поремећај у липидима, наведене болести повезују гојазност с настанком хроничних

болести бубрега. С друге стране, гојазност независно од наведених фактора ризика може да изазове поремећај рада ових органа [7-10]. У поређењу с нормално ухрањеним, код гојазних особа повећани су проток крви кроз бубреге, капиларни притисак у гломерулима и оптерећење појединачних нефрона, што све води развоју гломерулосклерозе и последичном смањењу јачине гломеруларне филтрације (ЈФ) [11-13]. Упркос свему наведеном, мало је епидемиолошких студија, а посебно проспективних, у којима су испитиване учесталост болести и поремећене функције бубрега код гојазних особа [14].

ЦИЉ РАДА

Циљ студије био је да се испита функција бубрега особа различитог ИМТ и утврди да ли промена телесне масе утиче на функцију бубрега код гојазних особа без испољене болести бубрега.

Correspondence to:

Višnja LEŽAIĆ
Klinika za nefrologiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
visnjalezaic@gmail.com

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Током истраживања анализирана је картотека амбуланте Саветовалишта за дијететику Института за хигијену и медицинску екологију Медицинског факултета у Београду. Изабрани су болесници који су се јавили због проблема с повећаном телесном масом током 2007. године, који нису дали податке о болести бубрега и који су најмање два пута урадили анализе крви и мокраће: једну при првом прегледу и другу приликом контролног прегледа. Од 114 болесника, петоро је искључено из даљег истраживања (четворо нормалног ИТМ и један потхрањени), тако да је 109 болесника преостало за анализу.

Из картона болесника узети су подаци о: 1) ухрањености, вредности крвног притиска и лабораторијским налазима (гликемија, концентрација урее и креатинина у серуму, холестерол и триглицериди, седимент мокраће, протеинурија квалитативно); 2) личној анамнези с подацима о постојању кардиоваскуларних болести (исхемијске болести срца, високог крвног притиска), гастроентеритиса, опстипације, дијабетеса и навика (пушење и конзумирање алкохола), те о примени инхибитора ангиотензин-конвертујућег ензима (ACEi); и 3) породичној анамнези (гојазност оца, мајке, браће, сестара, супружника и деце, оболевање од високог крвног притиска и других кардиоваскуларних болести и дијабетеса).

Ухрањеност

Као мера гојазности болесника служио је ИТМ, чија је вредност одређена при прегледу болесника, који означава количник телесне тежине болесника изражене у килограмима и квадрата телесне висине изражене у метрима (kg/m^2). Ухрањеност је класификована на основу вредности ИТМ према препорукама Светске здравствене организације: а) потхрањеност, ИТМ < 18,5 kg/m^2 ; б) нормална ухрањеност, ИТМ = 18,5–24,9 kg/m^2 ; в) предгојазност, ИТМ = 25–29,9 kg/m^2 ; г) гојазност, ИТМ > 30 kg/m^2 . Гојазност је додатно класификована на гојазност I степена (ИТМ = 30–34,9 kg/m^2), гојазност II степена (ИТМ = 35–39,9 kg/m^2) и гојазност III степена или екстремну гојазност (ИТМ > 40 kg/m^2) [15].

Сви испитаници су сврстани у групе према степену ухрањености. Прву групу чило је 25 предгојазних болесника, другу групу 37 гојазних болесника I степена, трећу групу чинила су 23 гојазна болесника II степена, а четврту 24 гојазна болесника III степена.

Функција бубрега

Функција бубрега је процењена на основу концентрације креатинина у серуму (sCr) и прегледа мокраће – седимента и протеинурије одређене трачицама (ква-

литативно). ЈГФ израчуната применом MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) формуле, која гласи [16]:

$$JGF (ml/min/1,73 m^2) = 186,3 \times sCr (mg/dl)^{-1,154} \times \text{старост (године)}^{-0,203} \times [0,742 \text{ (за жене)}].$$

На основу вредности ЈГФ израчунате помоћу ове формуле, болесници су класификовани у групе према препорукама Националне фондације за бубрег [17]: а) стадијум 1 (ЈГФ > 90 $ml/min/1,73 m^2$); б) стадијум 2 (ЈГФ = 60–89 $ml/min/1,73 m^2$); в) стадијум 3 (ЈГФ = 30–59 $ml/min/1,73 m^2$); г) стадијум 4 (ЈГФ = 15–30 $ml/min/1,73 m^2$); и д) стадијум 5 (ЈГФ < 15 $ml/min/1,73 m^2$).

Оштећење бубрега је дефинисано када је ЈГФ била мања од 60 $ml/min/1,73 m^2$, односно када је постојала протеинурија 1+ или више у узроку мокраће, док је седимент мокраће одређен као патолошки ако је у њему откривено више од пет ћелија у видном пољу на великом увећању. Подаци из личне и породичне анамнезе су означени са 0 (не постоје) и 1 (постоје).

Статистичка анализа

Испитивани параметри су приказани као средња вредност и стандардна девијација, разлике су испитане Студентовим *t*-тестом, а непараметријски параметри упућени χ^2 -тестом. Биохемијске и демографске анализе које су могле да утичу на ЈГФ, као независну варијаблу, одређене су мултифакторском анализом варијансе. Вредност *p* мања од 0,05 сматрала се статистички значајном.

РЕЗУЛТАТИ

Основни подаци о испитаницима груписаним на основу вредности ИТМ приказани су у табели 1. Већину испитаника чиниле су жене, које су биле заступљене скоро подједнако у свим групама. Иако је старост болесника била слична, најстарији болесници су били у групи гојазних II степена. Из анамнестичких података се сазнало да је скоро 40% испитаника боловало од неког кардиоваскуларног обољења, а да је 60% њих патило од високог крвног притиска. Ипак, кардиоваскуларне болести и хипертензија су биле најређе код предгојазних болесника. Примена ACEi била је подједнака у свим групама испитаника. Проблеме са гастроинтестиналним трактом навело је 48 испитаника, а 13 њих лечено је због шећерне болести. Незнатно већи број оболелих од дијабетеса налазио се у групи гојазних испитаника III степена. Нешто више пушача било је у првој и другој групи испитаника. Историја гојазности у породици утврђена је код 50% испитаника и била је подједнако заступљена у свим испитиваним групама. У време започињања дијете најнижи средњи систолни крвни притисак забележен је код предгојазних испитаника, док је највиши био код гојазних болесника III степена. После просечно 4,7 месеци дијететског режима (од месец дана до 18 месеци) телесна маса болесника се смањила за 2–27%. Просечан ИТМ

Табела 1. Основни подаци о испитаницима
Table 1. Data on studied patients

Параметар Parameter	Групе испитаника / Groups of patients				
	Предгојазни Overweight (BMI=25-29,9 kg/m ²)	Гојазни I степена Obese grade I (BMI=30-34,9 kg/m ²)	Гојазни II степена Obese grade II (BMI=35-39,9 kg/m ²)	Гојазни III степена Obese grade III (BMI>40 kg/m ²)	
Број испитаника (мушкарци/жене) Number of patents (male/female)	25 (4/21)	37 (13/24)	23 (2/21)	24 (7/17)	
BMI (kg/m ²)	Пре дијете Before diet	27.3±2.4	32.2±1.5	37.2±1.5	45.5±5.0
	После дијете After diet	25.4±2.3	28.7±2.6	33.7±2.6	40.9±5.6
Трајање дијете (месеци) Diet duration (months)	3.9±2.5	4.8±2.7	5.3±3.7	5.1±3.3	
Старост (године) Age (years)	Просечна Average	42.6±11.5	43.9±13.3	48.6±13.7	44.8±13.2
	Распон Range	16–62	16–66	19–68	18–63
	<30 (n)	5	6	3	4
Кардиоваскуларне болести* (n) Cardiovascular diseases* (n)	5	16	12	9	
Хипертензија (n) Hypertension (n)	9	19	17	19	
Систолни крвни притисак** (mm Hg) Systolic blood pressure** (mm Hg)	Просечан Average	115.6±12.8	129.2±19.5	129.9±14.0	140.2±21.4
	>140 (n)	2	10	6	13
Дијастолни крвни притисак (mm Hg) Diastolic blood pressure (mm Hg)	Просечан Average	75.3±8.4	83.1±8.4	82.0±8.4	89.1±10.8
	>90 (n)	1	8	3	15
Примена АСЕ инхибитора (n) ACE inhibitors (n)	3	4	6	8	
Шећерна болест (n) Diabetes mellitus (n)	2	2	2	7	
Болести ГИС*** (n) Diseases of GIT*** (n)	10	15	12	11	
Пушење (n) Smoking (n)	11	17	7	5	
Гојазност у породици (n) Family obesity (n)	Отац Father	12	14	10	14
	Мајка Mother	14	21	9	15

Вредности су изражене као $\bar{X} \pm SD$ и број болесника.

BMI – индекс телесне масе; n – број болесника; ГИС – гастроинтестинални систем

* Кардиоваскуларне болести: ангина пекторис, аритмије, миокардиопатија; ** Систолни крвни притисак: предгојазност / гојазност I, II, III – p=0,002; гојазност I и II / гојазност III – p=0,05-0,018; *** Болести ГИС: хронични гастритис, опстипација, доказана улкусна болест

Values are expressed as $\bar{X} \pm SD$ and number of patients.

BMI – Body Mass Index; n – number of patients; GIT – gastrointestinal tract

* Cardiovascular diseases: angina pectoris, arrhythmias, myocardopathy; ** Systolic blood pressure: overweight / obese I, II, III – p=0.002; obese I and II / obese III – p=0.05-0.018; *** Diseases of GIT: chronic gastritis, opstipation, ulcer

се такође значајно смањило ($p < 0,001$) код свих испитаника (Табела 1), а 50 болесника је из више групе гојазних прешло у нижу групу: шесторо предгојазних болесника постали су нормално ухрањене особе, 22 болесника из групе гојазних I степена прешло је у групу предгојазних, 14 из групе гојазних II у групу гојазних I степена и осам болесника из групе гојазних III у групу гојазних II степена.

Промене показатеља функције бубрега, нивоа укупног холестерола и липида условљене променом ИТМ приказане су у табели 2. Просечна концентрација sCr пре и после дијете била је нормална у све четири испитане групе болесника. Максималне вредности sCr од 139,9 $\mu\text{mol/l}$ забележене су код по једног болесника из групе гојазних II и III степена. Средње вредности процењене ЈГФ биле су задовољавајуће, а у свим групама она је била већа од 60 ml/min и пре и после дијете. Највише вредности ЈГФ пре и после дијете израчунате у свакој групи биле су 124,5 и 128,3 ml/min

(предгојазни), 114,9 и 131,03 ml/min (гојазни I степена), 109,8 и 111,04 ml/min (гојазни II степена) и 127,5 и 129,9 ml/min (гојазни III степена). Најнижа средња концентрација мокраћне киселине забележена је код предгојазних болесника и пре и после дијете, а највише вредности овог параметра утврђене су код гојазних болесника III степена. Поредећи све вредности, уочено је значајно смањење концентрације sCr после дијете код испитаника четврте групе ($p=0,02$) и статистички гранична разлика у погледу ЈГФ после дијете између група гојазних болесника II и III степена ($p=0,05$).

На графикаону 1 приказана је учесталост различитих стадијума функције бубрега код гојазних особа. Вредности пре дијете показују да је стадијум 2 хроничне болести бубрега (ЈГФ=60-89,9 ml/min/1,73 m^2) најчешћи. После промене ИТМ код гојазних болесника II и III степена, помера се стубичасти дијаграм ка бољим функцијама бубрега и смањује број болесника с најнижим вредностима ЈГФ. Од свих испитаника код

Табела 2. Лабораторијске анализе код испитаника урађене пре и после дијете
Table 2. Pre and post diet laboratory data in studied patients

Параметар Parameter	Дијета Diet	Групе испитаника / Groups of patients			
		Предгојазни Overweight (BMI=25-29,9 kg/m ²)	Гојазни I степена Obese grade I (BMI=30-34,9 kg/m ²)	Гојазни II степена Obese grade II (BMI=35-39,9 kg/m ²)	Гојазни III степена Obese grade III (BMI>40 kg/m ²)
Креатинин у серуму (μmol/l) Serum creatinine (μmol/l)	Пре Before	78.4±12.9	85.0±16.5	81.3±19.1	82.3±18.9
	После After	80.5±18.9	80.8±15.2	83.3±22.5	79.3±17.9
ЈГФ (ml/min) eGFR (ml/min)	Пре Before	82.2±16.7	78.6±16.2	75.8±18.8	79.5±20.8
	После After	80.7±17.3	80.1±21.9	76.6±14.0	86.3±18.6
ЈГФ<60 ml/min (n) eGFR< 60 ml/min (n)	Пре Before	1	4	6	3
	После After	1	4	3	1
Мокраћна киселина (μmol/l) Uric acid (μmol/l)	Пре Before	212.6±63.4	299.5±78.6	334.8±31.8	364.8±77.1
	После After	225.7±76.6	267.1±66.7	335.0±10.7	385.7±99.9
Укупан холестерол (mmol/l) Total cholesterol (mmol/l)	Пре Before	5.9±1.4	6.1±1.5	5.9±1.5	5.5±1.0
	После After	5.3±1.2	5.5±1.3	5.7±1.3	5.3±1.2
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)	Пре Before	1.7±0.8	2.5±3.1	1.9±0.7	1.9±0.8
	После After	1.3±0.6	1.5±0.9	1.7±0.7	1.5±0.6

Вредности су изражене као $\bar{X} \pm SD$ и број болесника.
 n – број болесника

- 1) Разлике у лабораторијским налазима пре и после дијете унутар групе: а) предгојазност: холестерол $p=0,001$; триглицериди $p=0,003$;
 б) гојазност I: холестерол $p=0,002$; триглицериди $p=0,038$; в) гојазност III: креатинин $p=0,024$; триглицериди $p=0,019$
 2) Разлике у лабораторијским налазима пре и после дијете између група: а) Урат пре дијете: предгојазност / гојазност I и II – $p=0,004$;
 б) Урат после дијете: предгојазност / гојазност II и III – $p=0,023-0,008$; гојазност I / гојазност III – $p=0,05$; в) ЈГФ: гојазност II / гојазност III – $p=0,05$

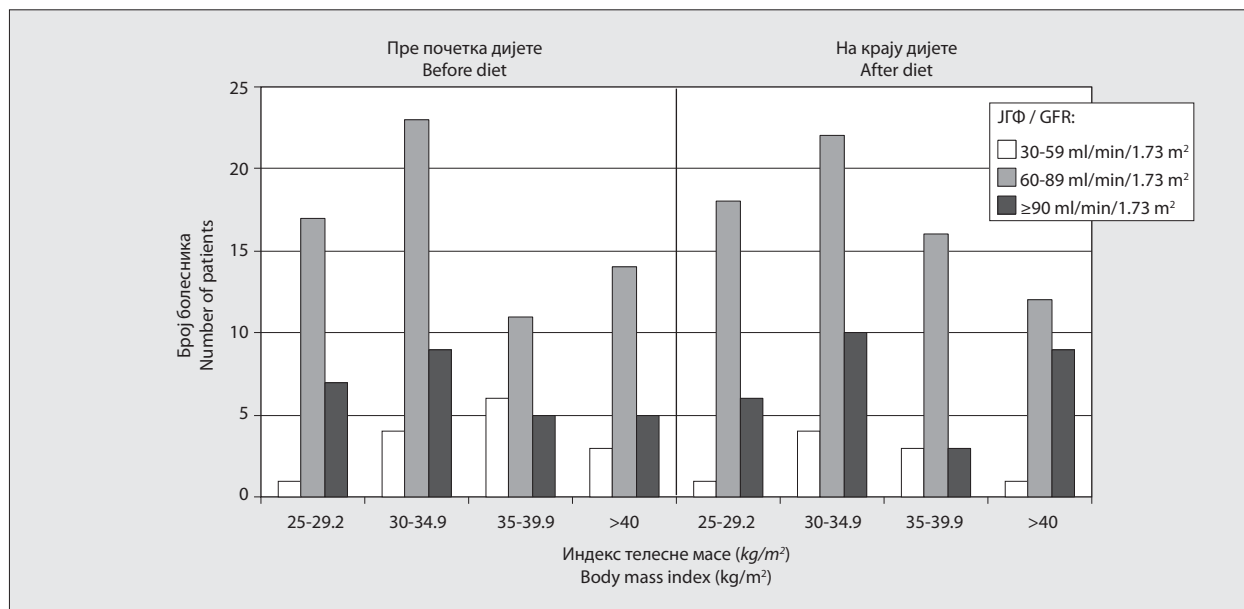
Values are expressed as $\bar{X} \pm SD$ and number of patients.
 n – number of patients

- 1) Laboratory differences between values before and after diet of a group: a) overweight: cholesterol $p=0.001$; tryglycerides $p=0.003$;
 b) obese I: cholesterol $p=0.002$; tryglycerides $p=0.038$; c) obese III: serum creatinine $p=0.024$; triglycerides $p=0.019$
 2) Laboratory differences between values before and after diet between/among groups: a) Urate before diet: overweight / obese I and II – $p=0.004$;
 b) Urate after diet: overweight / obese II and III – $p=0.023-0.008$; obese I / obese III – $p=0.05$; c) eGFR: obese II / obese III – $p=0.05$

14 (12,8%) је ЈГФ била нижа од $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ за време првог прегледа (Табела 2, Графикон 1). Најнижа процењена ЈГФ била је $46,5$ и $47,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ код два болесника из групе гојазних II и III степена. После смањења ИТМ, код девет болесника (8,2%) ЈГФ је и даље била испод $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (најнижа вредност $42,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ код болесника из групе гојазних III степена). Иако се код пет од девет испитаника смањило ИТМ, ЈГФ је и даље била снижена. Ни код једног од њих није се нормализовао ИТМ.

Преглед урина обављен је за 93 болесника. Код четири је установљена протеинурија 1+ (по један болесник из групе предгојазних и гојазних II степена и два болесника из групе гојазних III степена), а патолошки седимент у мокраћи код 32 болесника. Иако три од четири болесника с протеинуријом нису лечена због дијабетеса, код њих је утврђена виша јутарња гликемија у време прегледа, док је ЈГФ била већа од $80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Просечан ниво укупног холестерола и триглицерида није се значајно разликовао између испитаних група болесника. Међутим, промена ИТМ довела је до значајног смањења нивоа укупног холестерола и триглицерида код прегојазних и гојазних болесника I и III степена (Табела 2).

У табели 3 приказана је статистички значајна корелација између ИТМ и неких испитиваних параметара. Појава кардиоваскуларних болести и хипертензије била је чешћа код испитаника са вишим ИТМ и пре и после дијете (позитивна корелација), а са повећањем ИТМ повећавала се и концентрација мокраћне киселине у крви. Уочена је и гранично значајна позитивна корелација између промене ИТМ и ЈГФ после дијете, што значи да, што је већа промена ИТМ, значајније је повећање ЈГФ после дијете (Графикон 2). Сви параметри су укључени у линеарну регресију у којој је зависна варијабла ЈГФ одређена MDRD формулом. Оне варијабле које су издвојене униваријантном анализом (старост болесника, лечење од кардиоваскуларних болести, ниво холестерола пре дијете) укључене су у мултиваријантну анализу. Ова анализа је издвојила старост болесника као независан параметар који одређује ЈГФ пре дијете ($\beta=-0,434$; 95% CI=0,808–0,363; $p<0,0001$). Добијени налаз показује да се ризик за смањење функције бубрега повећава како болесник стари. Слична анализа је урађена за вредности ЈГФ после дијете, али ниједан параметар није значајно утицао на функцију бубрега.



Графикон 1. Учесталост различитих стадијума функције бубрега у групама гојазних испитаника на почетку и на крају дијете
Graph 1. Prevalence of different stages of kidney function before and after diet in studied obese patients

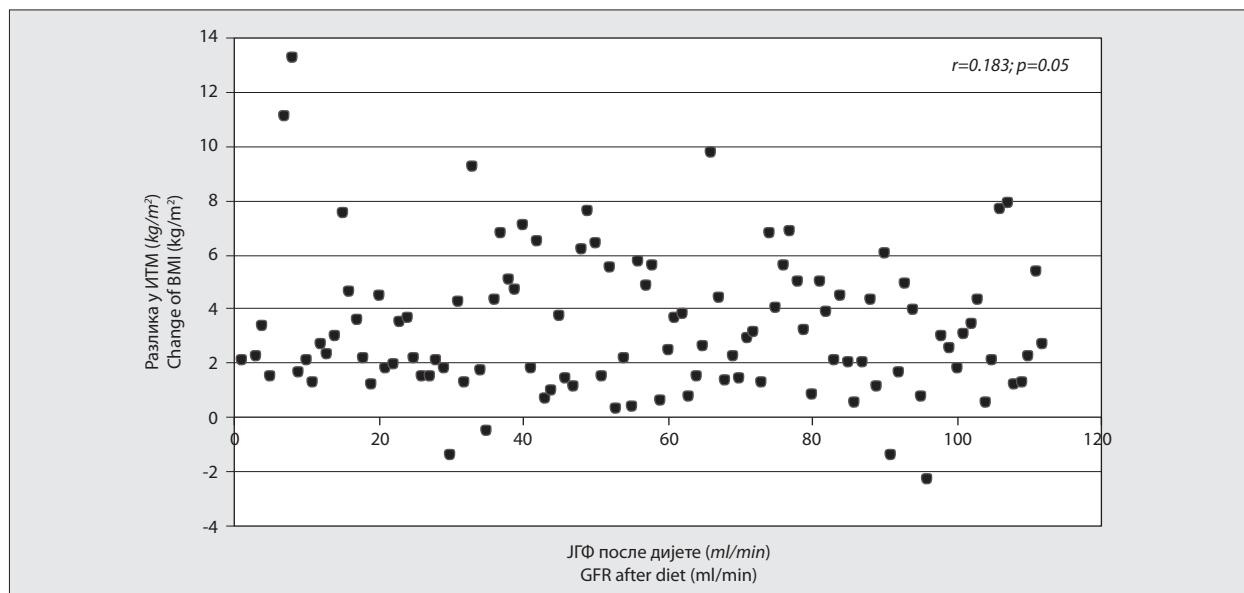
Табела 3. Корелација индекса телесне масе (ИТМ) пре и после дијете с наведеним параметрима

Table 3. Correlation between body mass index (BMI) before and after diet with different parameters

ИТМ BMI	Параметар Parameter	<i>r</i>	<i>p</i>
Пре дијете Before diet	Кардиоваскуларне болести Cardiovascular diseases	0.156	0.043
	Хипертензија Hypertension	0.307	<0.0001
	Шећерна болест Diabetes mellitus	0.232	0.013
	Мокраћна киселина Urate	0.529	<0.0001
После дијете After diet	Кардиоваскуларне болести Cardiovascular diseases	0.182	0.018
	Хипертензија Hypertension	0.348	<0.0001
	Мокраћна киселина Urate	0.498	0.001

ДИСКУСИЈА

Резултати истраживања показују да се смањена ЈГФ (<60 ml/min/1,73 m²) бележи код 12,8% гојазних особа на првом прегледу, на који се јављају ради контролисаног смањења телесне тежине. Иако је 97% гојазних испитаника успело да смањи ИТМ за просечно 4,7 месеци дијететског режима, слабија функција бубрега се задржала код 8,2%. Ниједна испитана особа није дала податке о ранијој болести бубрега. У студијама пресека или дугорочног клиничког праћења описана је знатно чешћа појава обољења бубрега *de novo* и хроничне инсуфицијенције бубрега код гојазних особа него у нашем истраживању [18, 19, 20]. Дванаестогодишње клиничко праћење испитаника који су учествовали у Фрамингам студији раног откривања фактора ризика



Графикон 2. Корелација између промене индекса телесне масе (ИТМ) током дијете и јачине гломеруларне филтрације (ЈГФ) после дијете
Graph 2. Correlation between change of body mass index (BMI) during diet and glomerular filtration rate (GFR) after diet

за настанак болести срца показало је да је свако повећање ИТМ за једну стандардну девијацију било праћено ризиком већим за 23% да се ЈГФ смањи у односу на доњу граничну вредност. Као и у нашем истраживању, за процену ЈГФ коришћена је MDRD формула; гранична вредност за мушкарце била је испод $64 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, а за жене испод $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [19]. У 18 епидемиолошких студија које су укључене у метаанализу Ванга (Wang) и сарадника [21] испитано је између две и по хиљаде и два милиона гојазних особа у Европи, САД, Јапану и Кини, који су клинички праћени од три године до 35 година (просечно 15 година). Процењено је да гојазност утиче на појаву обољења болести код 24,2% жена и 33,9% мушкараца. У поређењу с нормално ухрањеним, код предгојазних особа је 40% већи ризик за настанак хроничних болести бубрега, док је код гојазних овај ризик чак 83%. Неколико студија испитивало је ризик за настанак терминалне инсуфицијенције бубрега код гојазних особа, а резултати су опречни. Док су Пери (Perry) и сарадници [22] показали да гојазност није предиктор терминалне инсуфицијенције бубрега, остали су потврдили да је гојазност независан предиктор, али после клиничког праћења дужег од 15 година [23, 24]. Испитујући гојазне особе неколико аутора је издвојило различите тачке пресека почетног ИТМ (пре дијете или у време започињања студије) које су биле удружене с развојем различитих стадијума хроничне слабости бубрега. Тако су Хсу (Hsu) и сарадници [24] установили да је почетни ИТМ већи од 25 kg/m^2 предиктор терминалне слабости бубрега без обзира на пол, старост и расу испитаника, односно постојање придружених болести, као што су дијабетес и хипертензија. Стенгел (Stengel) и сарадници [18] су анализом података друге фазе студије NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) утврдили да ризик за развој стадијума 3 хроничне слабости бубрега постоји само код испитаника чији је почетни ИТМ већи од 35 kg/m^2 .

Слабија функција бубрега задржала се код девет (8,2%) од 109 испитаника након скоро пет месеци дијететског режима. Код пет од ових девет болесника ИТМ се смањило и они су прешли у нижу групу гојазних, али ниједан болесник није прешао у групу нормално ухрањених особа. Код испитаника код којих се вредност ИТМ после дијете променила уочена је гранично значајна позитивна корелација између промене ИТМ и ЈГФ после дијете, што значи да, што је већа промена ИТМ, значајније је и повећање ЈГФ. Такође, уочено је смањење sCr код гојазних болесника III степена и просечног нивоа укупног холестерола и триглицерида у групи предгојазних и гојазних испитаника I и III степена. Ови резултати су у сагласности с налазима ранијих студија које су потврдиле да се лечењем гојазности може сачувати и поправити функција бубрега [8, 25]. У овим студијама посматране су екстремно гојазне особе (ИТМ > 46 kg/m^2), које су после хируршког лечења (гастропластике) клинички надгледане годину дана. Побољшање функције њихових бубрега после губитка телесне масе огледало се у смањењу прото-

ка крви кроз бубреге, опоравку од хиперфилтрације, те смањењу протеинурије, односно микроалбуминурије, које су главни узроци губитка функције нефрона код гојазних особа [8, 26, 27]. Израчунато је да сваки изгубљени килограм смањује протеинурију за 110 mg и микроалбуминурију за $1,1 \text{ mg}$ [28]. Због мале учесталости позитивне протеинурије, одређене тест-трачицама, наведене промене није могуће коментарисати код испитаника наше студије.

Механизам деловања гојазности на бубреге је вишеструк. С једне стране, гојазност изазива директне промене у бубрезима доказане хистолошким прегледом ткива бубрега, као што су гломеруломегалија и повећање мезангијског матрикса уз пролиферацију мезангијских ћелија са фокалном сегментном гломерулосклерозом или без ње [7, 29-33]. Функционална последица морфолошких промена је појава хиперфилтрације и микроалбуминурије, односно протеинурије [30, 34]. У последње време има доказа да лептин, који се ствара у масном ткиву, директно узрокује фиброзу бубрега [35]. Испитивања људи и експерименталних животиња показала су да се у масном ткиву, посебно код висцералног типа гојазности, стварају супстанце које изазивају хемодинамске и структурне промене које доводе до развоја нефропатије изазване гојазношћу. Адипоцити могу да стварају све компоненте система ренин-ангиотензин-алдостерон, инхибитор активатора плазминогена, слободне масне киселине и адипонектин. Такође, масно ткиво је инфилтровано макрофагима који делују проинфламаторно, што је праћено ослобађањем цитокина [36-40].

С друге стране, гојазност је, као обавезан део метаболичког синдрома, удружена с поремећајем липида, хипертензијом и дијабетесом, што повећава ризик за настанак кардиоваскуларних обољења, а посредно за болести бубрега и поремећену функцију ових органа. Претпоставља се да је настанак хроничне инсуфицијенције бубрега код гојазних особа посредован и факторима који повећавају ризик од развоја васкуларних обољења [18, 41].

Тражећи могуће факторе ризика који су узроковали смањену функцију бубрега код испитаника нашег истраживања, урађена је мултифакторска линеарна регресиона анализа којом је старост болесника издвојена као независни параметар који утиче на ЈГФ. Што су болесници били старији, то је ЈГФ била нижа. Утицај старости на рад бубрега познат је одраније, а израчунато је да се ЈГФ за сваку годину старости смањује за $0,26 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ код особа старих 20-39 година, а за $1,51 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ после 80. године [42]. Ипак, не треба занемарити утицај осталих варијабли које су испитиване за ЈГФ. На основу постојања најмање три од четири наведене компоненте (повишен ниво триглицерида, снижена концентрација HDL-холестерола, крвни притисак већи од $130/80 \text{ mm Hg}$ и повишен ниво глукозе у крви), према савету Америчког удружења за срце и Националног института за срце, плућа и крв [43], метаболички синдром је установљен код шест испитаника. Почетни преглед је показао да око

40% испитаника болује од кардиоваскуларних обољења, а око 60% од хипертензије. Утврђено је да је крвни притисак најнижи код испитаника с најмањим ИТМ, а у овој групи најређе су биле и остале кардиоваскуларне болести. Од дијабетеса се лечило 13 болесника, док је почетна повишена гликемија утврђена код још 14 болесника, што чини укупно 23,4% испитаника с поремећеном регулацијом шећера у крви. Хипертензија и дијабетес, који често прате прекомерну телесну масу, могући су главни узроци хроничне болести бубрега и развоја поремећене функције ових органа [45, 46]. У неколико студија је доказано да дијабетес, односно хипертензија код гојазних особа значајно повећавају ризик од појаве и напредовања хроничних болести и поремећаја функције бубрега [20, 21, 47]. Тако су Ејерблад (*Ejerblad*) и сарадници [47] поредили ризик за настанак хроничне инсуфицијенције бубрега код испитаника чији је ИТМ био 35 kg/m^2 . Док је код особа са ИТМ од 35 kg/m^2 ризик за настанак хроничне слабости бубрега 2,2 пута већи, код оболелих од дијабетеса са истим ИТМ тај ризик је 17,7 пута већи. Крамер (*Kramer*) и сарадници [14] су након пет година клиничког праћења болесника с хипертензијом установили да не само да хипертензија повећава ризик од хроничне инсуфицијенције бубрега, већ што је виши ИТМ, већи је ризик за 21% код предгојазних, а до 40% код гојазних, за појаву хроничне слабости бубрега.

Најважнији недостатак наше студије јесте мали број испитаника. То је вероватно један од разлога зашто је једини независан параметар који утиче на ЈГФ код ис-

питаних гојазних особа њихова старост у време започињања дијете. Такође, показатељи рада бубрега (*sCr* и микроалбуминурија, односно протеинурија) урађени су у различитим лабораторијама.

ЗАКЉУЧАК

Смањена функција бубрега утврђена је код 12,8% гојазних особа које су се јавиле лекару ради контролисаног губитка телесне тежине. Иако је старост болесника издвојена као независни параметар који утиче на функцију бубрега ових болесника, не може се занемарити ни утицај кардиоваскуларних обољења, хипертензије, дијабетеса, поремећене гликорегулације и липида на рад ових органа. После губитка телесне тежине, смањена функција бубрега се задржала код 8,2% гојазних испитаника, али је уочено да, што је губитак тежине био већи, то је опоравак функције бубрега био значајнији. Узимајући у обзир велики број гојазних људи у свету, али и у нашој средини, појаву смањене функције бубрега треба додати на листу коморбидитета које прате гојазност.

НАПОМЕНА

Израду овог рада финансијски је помогло Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије (пројекат бр. 145043).

ЛИТЕРАТУРА

- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration. Lancet.* 2009; 373(9669):1083-96.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA.* 2002; 288:1723-7.
- Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 138:24-32.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995; 122:481-6.
- Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham Offspring Study. *Prev Med.* 1987; 16:235-51.
- Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA.* 1995; 273:461-5.
- Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000; 278:F817-22.
- Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:1480-6.
- Porter LE, Hollenberg NK. Obesity, salt intake, and renal perfusion in healthy humans. *Hypertension.* 1998; 32:144-8.
- Praga M, Hernandez E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Diaz-Gonzales R, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int.* 2000; 58:2111-8.
- Nenov VD, Taal MW, Sakharova OV, Brenner BM. Multi-hit nature of chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000; 9:85-97.
- Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol.* 1981; 241:F85-93.
- Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest.* 1985; 76:612-9.
- Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and Prevalent and incident CKD: the hypertension detection and follow-up program. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:587-94.
- World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
- Levy AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130:461-7.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(Suppl 1):1-266.
- Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology.* 2003; 14:479-87.
- Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* 2004; 291:844-50.
- Gomez P, Ruilope LM, Barrios V, Navarro J, Prieto MA, Gonzalez O, et al, on behalf of the FATH Study Group. Prevalence of renal insufficiency in individuals with hypertension and obesity/overweight: the FATH study. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:5194-200.
- Wang Y, X Chen X, Song Y, B Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2008; 73:19-33.
- Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, et al.

- Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension*. 1995; 25:587-94.
23. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int*. 2004; 65:1870-6.
 24. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006; 144:21-8.
 25. Agnani S, Vachharajani VT, Gupta R, Atray NK, Vachharajani TJ. Does treating obesity stabilize chronic kidney disease? *BMC Nephrology*. 2005; 6:7.
 26. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss on overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 41:319-27.
 27. Bello AK, de Zeeuw D, El Nahas M, Brantsma AH, Bakker SJL, de Jong PE, et al. Impact of weight change on albuminuria in the general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:1619-27.
 28. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaeili A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(4):1173-83.
 29. Kambham N, Markowitz S, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulonephropathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001; 59:1498-509.
 30. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:1211-7.
 31. Adelman RD. Obesity and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002; 11:331-5.
 32. de Jong PE, Verhave JC, Pinto-Sietsma SJ, Hillege HL. Obesity and target organ damage: the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(Suppl 4):S21-4.
 33. Praga M. Obesity – a neglected culprit in renal disease [editorial]. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17:1157-9.
 34. Bosma RJ, van der Heide JJ, Oosterop EJ, de Jong PE, Navis G. Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non-obese healthy subjects. *Kidney Int*. 2004; 65:259-65.
 35. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:1-11.
 36. Hunley TE, Ma LJ, Kon V. Scope and mechanisms of obesity-related renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19(3):227-34.
 37. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension*. 2004; 43:358-74.
 38. Nagase M, Yoshida S, Shibata S, Nagase T, Gotoda T, Ando K, et al. Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:3438-46.
 39. Nagase M, Shibata S, Yoshida S, Nagase T, Gotoda T, Fujita T. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension*. 2006; 47:1084-93.
 40. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertension*. 2007; 49:355-64.
 41. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52:39-48.
 42. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*. 1976; 31:155-63.
 43. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III): 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) final report. *Circulation*. 2002; 106:3143-421.
 44. Mokdada AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA*. 2001; 289:76-9.
 45. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:2934-41.
 46. Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1994; 121:912-8.
 47. Ejerblad E, Fored M, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O. Obesity and risk of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:1695-702.

Prevalence of Renal Insufficiency in Individuals with Obesity

Višnja Ležaić^{1,2}, Nataša Zlatić¹, Jovana Zogović¹, Boris Žarković¹, Bojana Živković¹, Dejan Žakula¹, Nenad Živadinović¹, Milica Zuković¹, Nadja Vasiljević³

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Department of Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Institute for Hygiene and Medical Ecology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The association of obesity with renal function disorders has been demonstrated by some studies.

Objective The aim of this study was to assess the prevalence of renal insufficiency (RI), measured as glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min and impact of weight loss on kidney function in a cohort of 109 obese patients (body mass index – BMI >25 kg/m²), without previous kidney disease, and who underwent the dietician's treatment.

Methods According to body mass index (BMI), the patients were classified as overweight (25–29.9 kg/m², 25 patients), obesity grade I (30–34.9 kg/m², 37 patients), obesity grade II (35 to 39.9 kg/m², 23 patients), and obesity grade III (>40 kg/m², 24 patients). Data on hypertension, cardiovascular diseases, diabetes, family illness history on diabetes, obesity and hypertension, smoking and medications, lipid profile, serum creatinine (sCr) measured before and after diet, and urine examination were collected from the patients' records. GFR was estimated using MDRD formula (modification of diet in renal disease).

Results The patients groups were similar in age and co-morbidities, lipids, and sCr values. In comparison to other obese patients, blood pressure was the highest in obesity grade III patients (p=0.0001). Mean GFR rate before diet was satisfactory in all studied groups. RI was present in 12.8% patients. After diet nine patients still had GFR < 60ml/min, while lipids decreased in all groups. Patients with the highest decrease of BMI also showed best improvement in GFR. The risk for the development of decreased GFR was higher in elderly patients (estimated rate: -0.434, p<0.0001).

Conclusion Obesity is a potentially reversible risk factor for the development of decreased GFR. The relationship between obesity and decreased GFR may be mediated by the presence of known cardiovascular risk factors. In order to clarify the obesity influence on renal functioning, further studies are needed.

Keywords: obesity; kidney function; prevalence of renal insufficiency; risk factors