

PRETILOST I BUBREG

VLADO OBERITER*

Pretilost je rizični faktor za nastanak kroničnog oštećenja bubrega. Pretilost uzrokuje i ubrzava oštećenje bubrega. Oštećenje bubrega debljinom može nastati primarno i sekundarno. Primarno zbog hemodinamskih i hormonalnih djelovanja same debljine i sekundarno uz dijabetes tip2 i hipertenziju. Hemodinamske promjene u bubregu su hiperfiltracija i hiperperfuzija, koje uzrokuju vremenom glomerulomegaliju i konačno glomeruloskleroza. Leptin, hormon koga luče adipociti kao i drugi apokini oštećuju bubreg. Prvi znak oštećenja bubrega je mikroalbuminurija. Smanjenjem tjelesne mase može se zaustaviti oštećenje bubrega. Kod svakog preteškog i debelog djeteta i adolescenta treba tražiti proteinuriju.

Deskriptori: PRETILOST, LEPTIN, APOKINI, GLOMERULOSKLEROZA, MIKROALBUMINURIJA

Pretilost je bolest 21. stoljeća. Pandemija debljine se alarmantno širi. Svako treće dijete i adolescent je preteško (BMI 85-95% za dob i spol) ili debelo (>95% za dob i spol) (1). Sve mlađa djeca postaju preuhranjena i debela (2). Problem debljine nije samo osobni problem pojedinca. Pretilost postaje ozbiljni zdravstveni, socijalni i nacionalni ekonomski problem. Pretilost je rizični faktor za dijabetes tip 2 i koronarnu bolest srca. Povišeni BMI u djetinjstvu povećava rizik koronarne bolesti u odraslih, hipertenziju, ateroskleroza i oštećenje funkcije bubrega (3). Pretilost je rizični faktor za karcinom bubrega u odraslih, dodatni je rizičan faktor za bolesnike koji već imaju neku bolest bubrega. Pretilost je glavni generator metaboličnog sindroma, koga karakterizira: pretilost (abdominalna pretilost), abnormalna homeostaza glukoze, rezistencija na inzulin, dislipidemija (niski HDL kolesterol i hipertrigliceridemija), hipertenzija, kronična upala i protrombotično stanje. Metabolički sindrom povećava rizik nastanka dijabetesa i kardiovaskularnog mortaliteta (4). Oko 10% pretilih djece od 12-19 godina ima metabolički sindrom (5).

Najčešći uzrok pretjerane mase i pretilosti (95%) su neadekvatna prehrana (kult žderanja) i unos prevelike količine kalorija. Jedan od važnih faktora je fizička inaktivnost. Smetnje u rastu i razvitku ploda, intrauterina asimetrična restrikcija rasta gdje je rast bubrega, pankreasa, jetre i mišića nesrazmjerno manji od rasta srca i mozga, su također važan rizični faktor nastanka debljine. Taj se zaostatak postnatalno uz normalnu prehranu spontano kompenzira (catch up) uz ubrzano povećanje težine (6). Ta djeca kad odrastu češće boluju od dijabetesa, debljine i koronarnih bolesti srca. Fetalna malnutricija uzrokuje trajno smanjeni broj nefrona, trajno smanjenje β sekretornih stanica pankreasa koje izlučuju inzulin i trajno smanjenje mišićnih fibrila (7-9).

Endokrini, genski emocionalni poremećaji i oštećenja diencefalona su uzrok 5% pretilosti. Vrlo jaka pretilost (BMI >40) ukazuje na endokrine i metaboličke poremećaje. Pretilost u djece uzrokuje endokrine, kardiovaskularne, plućne, gastrointestinalne, lokomotorne, neurološke, psihosocijalne i renalne poremećaje (1). Adipozno tkivo je najveći endokrini organ (10). Građeno je od različitih tipova stanica: adipocita, preadipocita, vaskularnih stanica, stanica strome i makrofaga (10). U pretilosti se povećava

va broj i veličina adipocita i povećava se infiltracija makrofaga u adipozno tkivo (11). Adipocitno tkivo je izvor mnogih adipokina (adipocitokina) proupalni citokini, kemokini, faktori rasta, proteina komplementa (12).

PRETILOST I BUBREG

Pretilost povećava rizik nastanka kronične bolesti bubrega. Porastom broja debelih osoba porastao je naglo i broj bolesnika sa metaboličkim sindromom i sa kroničnom renalnom insuficijencijom. U pretilosti postoji intolerancija glukoze, inzulin rezistencija, kompenzatorna hiperinzulinemija. Preteška djeca imaju, uspoređujući sa djecom normale težine, 40% veći rizik oštećenja bubrega, a u debelih osoba taj postotak je još veći (13).

Pretilost može oštetiti bubreg primarno (direktno) hemodinamskim i hormonalnim djelovanjem ili sekundarno (indirektno) (14). Sekundarno oštećenje nastaje zbog hipertenzije i dijabetesa tipa 2 koji se nalaze često uz debljinu. Pretilost je usko povezana sa hipertenzijom, hiperlipidemijom i mikroalbuminurijom. 60% bolesnika koji idu na transplantaciju bubrega su debeli (15). Pretilost može primarno oštetiti bubrege i bez prisutnosti hipertenzije i dijabetesa, te uzrokovati strukturalne i funkcionalne promjene.

*Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Vlado Oberiter
Redovni profesor pedijatrije u miru
10000 Zagreb, Gubčeva Zvijezda 4a

U pretilosti postoji hiper-hemodinamsko stanje (16). U pretilosti je smanjena renalna vaskularna rezistencija i izražena je preglomerularna vasodilatacija. Snižen je tonus aferentne arteriole. Zbog dilatacije aferentne arteriole povišen je intraglomerularni tlak i povišeno je renalno proticanje krvi. Povišen je hidrostatski tlak u kapilarama glomerula. Postoji glomerularna hiperfiltracija (GFR) i hiperperfuzija (povišen ERPF) te je povišena frakcija filtracije (17). Zbog relativno povećanog tonusa eferentne arteriole više je povećana filtracija nego perfuzija (16). Povišena frakcija filtracije podiže postglomerularni onkotski tlak u peritubularnim arteriolama što uzrokuje povećanu reapsorpciju NaCl i smanjen dovod NaCl u maculu densu. To pokreće tubuloglomerularni feedback mehanizam (vaskularnu dilataciju aferentnih kapilara što povisuje glomerularni filtracioni tlak i povišenje GFR). Time se ponovo povećava NaCl u maculi densi. Poremećena je presorna natriureza (18). Povećani volumen ekstracelularne tekućine zbog povećane reapsorpcije natrija doprinosi hiperperfuziji i hiperfiltraciji u bubregu. Povećana retencija natrija nastaje i zbog povišenog djelovanja renin-angiotenzin-aldosteron sistema, povišenog inzulina i leptina, te povećane aktivnosti simpatikusa kao i kompresijom povećanog retroperitonealnog masnog tkiva (19). Povećana tubularna reapsorpcija soli povisuje krvni tlak, povisuje i glomerularni tlak i mikro-albuminuriju što uzrokuje oštećenje bubrega (17).

Pretilost uzrokuje strukturalne promjene glomerula i gubitak nefrona što dalje remeti presornu diurezu. Broj nefrona se ne povećava. Svaki nefron postaje proopterećen, hipertrofira (povećano je izlučivanje), zbog povećane mase tijela i povećanog unosa kalorija. Proširuje se Bowmanov prostor, bazalna membrana postaje deblja, povisuje se mesangijalni matriks. Uz stalno povišen intraglomerularni tlak dolazi do glomerulomegalije. Trajna hiperfiltracija će uzrokovati proteinuriju i konačno se razvije fokalno segmentalna glomeruloskleroza. Hemodinamske promjene vezane uz debljinu oštećuju visceralne epitelne stanice ili podocite. Broj podocita se ne povećava, oni mogu isto hipertrofirati ali ne mogu

pokrivati sve veću površinu povećanog glomerula. Dolazi do smanjena i kidanja nožica podocita i njihovo odvajanje od bazalne membrane i zbog toga dolazi do proteinurije. Proteinurija je prvi klinički znak glomerulopatije ovisne o pretilosti (20).

Taj oblik glomerulopatije je histopatološki karakteriziran sa glomerulomeglijom i fokalnom segmentalnom glomeruloskleroza (21). Taj se oblik glomeruloptije razlikuje od idiopatske fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS) povećanjem skoro svih glomerula, slabijom proteinurijom, manjim promjenama na podocitima, višim vrijednostima albumina u serumu, rjeđom pojavom edema i nižim kolesterolom (20). Klinički se razlikuju blažim tokom, manjkom ostalih nefrotskih simptoma i sporijom progresijom renalne insuficijencije.

MEHANIČKO DJELOVANJE DEBLJINE NA BUBREG

Masno tkivo potpuno okružuje i komprimira bubrege. Prodire u medularne sinuse što uzrokuje povišeni intrarenalni tlak i kompresiju stanica i krvnih kapilara (19). U debelih je povišen i intraabdominalni tlak (do 35-40 mmHg). Povišen intraabdominalni tlak komprimira venu cavu inferior, što povisuje venski tlak u renalnim venama. Povišen intrarenalni i abdominalni tlak utiču na presornu natriurezu i pridonose nastanku hipertenzije u debelih. Povećan izvanstanični matriks povisuje renalni intersticijski tlak i uzrokuje kompresiju tankog kraka Henlejeve petlje, snižava protok krvi u vasa recta što uzrokuje povećanu tubularnu reapsorpciju NaCl.

Značajni odnos između debljine i oštećenja bubrega ovisi o obliku debljine (anatomskoj distribuciji debljine). Postoji centralna (abdominalna ili visceralna) podjela i periferna podjela masti. Određivanje raspodjele masti se vrši mjerenjem odnosa opsega struka i opsega kukova, odnos veličine struka i kukova ($>0,81$ za žene a $>0,92$ za muškarce) ukazuje na postojanje centralne debljine, ili određivanja samo opsega struka (za muškarce >102 cm a za žene >88 cm). Postoji znatno veća mikroalbuminurija u osoba sa centralnom debljinom usprkos jednakom BMI (22).

MASNO TKIVO I ADIPOCITI

Masno tkivo je nehomogeni organ koji se sastoji od različitih stanica (23). Preadipociti (koji se mogu transformirati u makrofage), adipociti, stanice strome i vaskularne stanice. Masno tkivo je endokrini i imunološki organ (10). Odrasla osoba ima u svom tijelu oko 30 milijardi masnih stanica. Pretile osobe mogu imati 100-200 milijardi masnih stanica. U pretilosti je povećan broj i volumen adipocita. Masno tkivo sadrži 62% masti, staničnu masu 24% i intrastaničnu tekućinu 14%. Adipocit se može povećati i do 5 puta. Organizam odraslog može stvarati nove adipocite tek kada se stare stanice ne mogu više povećavati i uskladištiti nove količine masti. Adipociti visceralnog masnog tkiva razlikuju se od adipocita subkutane masti. Oni su veći, sadrže više triglicerida, luče više adiponektina i IL-6, angiotenzina II, visfatina (10). Više su rezistentni na lipogeni efekt inzulina i zbog toga je povišena lipoliza i povećano otpuštanje slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju. Visceralno masno tkivo je bitno za nastanak metaboličnog sindroma, adipociti luče citokine koji imaju endokrinu, parakrinu i autokrinu funkciju.

Na broj i volumen adipocita utječe inzulin. U debelih je povišena bazalna sekrecija inzulina. Usprkos normoglikemije inzulin je $2 \times$ viši na tašte i iza obroka nego u osoba sa normalnom težinom. Povišena je rezistencija na inzulin (24). Inzulin povisuje aktivnost lipoproteinske lipaze i povećava reapsorpciju Na^+ u bubregu. Hiperinzulinemija povisuje permeabilitet kapilara glomerula, uzrokuje preglomerularnu vazodilataciju i glomerularnu hipertenziju i hipertrofiju glomerula. Hiperinzulinemija pojačava djelovanje angiotenzina II na mesangijalne stanice. Na inzulin su naročito osjetljive abdominalne masne stanice. Zbog povišenog inzulina mesangijalne stanice sintetiziraju više kolagena tipa I i II što uvjetuje povećanu produkciju izvanstaničnog matriksa i ubrzava oštećenje glomerula (25). Masno tkivo je u uskoj povezanosti sa imunim sistemom. Masno tkivo je imuni organ koji luči mnogobrojne imunomodulatore-citokine koji sudjeluje u nastanku i održavanju kroničnog upalnog stanja organizma koje se

nalazi kod kroničnog renalnog oštećenja. Za održanje imune funkcije organizma potrebno je dnevno 15% ukupnog bazalnog metabolizma (26).

Mnogi citokini sudjeluju u progresiji oštećenja bubrega: leptin, adiponektin, resistin, faktor inhibicije migracije makrofaga (27, 28). Migracioni inhibitor α PDGF, TGF- β Ang II, bazični FGF, peroksidom proliferator-aktivirani receptor γ (PPAR- γ) PAI-1, endotelin (29). I makrofagi u masnom tkivu luče citokine i hormone koji mogu dovesti do kronično upalnog stanja. To su proupalni citokini. Tumor nekrotizirajući faktor -alfa (TNF- α) IL- β , IL-6. IL-6 i leptin mogu direktno oštetiti endotel stanica. Adipociti luče hormon leptin. Leptin regulira apetit, tjelesnu težinu i metabolizam. Leptin je modulator upalnih i imunih odgovora. Leptin je proinflamatorni citokin (27). Leptin djeluje i centralno (hipotalamus) i periferno (bubreg, pankreas, ovarij, hemopoezu). Bubreg je ciljani organ za leptin. Leptin stimulira proliferaciju kolagena tipa 1 i 4 u mesangiumu i proliferaciju endotelnih stanica glomerula i hipertrofiju mesangialnih stanica (29).

Leptin utiče na elastičnost arterija (rigiditet i disfunkciju endotela). Leptin štiti stanice tijela od toksičnog djelovanja lipida (antisteatozni efekt leptina). Leptin kontrolira i homeostazu energije. Koncentracija leptina je proporcionalna pretilosti. Sniženi leptin u cirkulaciji je signal manjka unosa hrane (starvacioni signal). Leptin pojačava djelovanje simpatičnog nervnog sustava preko receptora u moždanom deblu, stimulira aktivnost renin-angiotensin sustava i tako utiče na povišenje arterijskog tlaka. Leptin stimulira sintezu "transforming growth faktora" (TGF- β 1) u endotelnim stanicama, koji pokreće taloženje ekstracelularnog matriksa i nastanka glomeruloskleroze i proteinurije (30). Povišeni leptin u uremiji je značajan faktor u patogenezi kaheksije (31). Leptin djeluje i na imuno sistem. Leptin inhibira migraciju neutrofilnih leukocita (32).

Adiponektin je hormon kojeg luče adipociti. U debelih je koncentracija adiponektina smanjena. Jedan je od rizičnih faktora u nastanku hipertenzije (poremećena vasorelaksacija) i kardiovaskularnih (ateroskleroze) oštećenja u debljini

(33). Stimulira utilizaciju glukoze i oksidaciju masnih kiselina u mišićima i jetri. Rizični je faktor u nastanku resistencije na inzulin i razvoja dijabetesa mellitusa tipa 2 (34). Suprimira produkciju citokina koje luče makrofagi. Inhibira transformaciju makrofaga u pjenaste stanice. Smanjuje ekspresiju adhesivnih molekula VCAM-1, ICAM-1 na endotelne stanice i tako koči nastanak aterosklerotičnih lezija (33).

Adipociti luče i enzim 11 β hidroksisteroid dehidrogenazu koji konvertira inaktiva cortison u aktivni cortisol. Ekces kortisola utiče na raspored masnog tkiva u tijelu. Smanjuje perifernu mast a povišuje centralnu mast (25). Adipociti i makrofagi u masnom tkivu luče IL-6 (upalni biomarker). Visceralno masno tkivo izlučuje 2-3 \times više IL-6 od subkutanog masnog tkiva. 30% cirkulirajućeg IL-6 producira masno tkivo ovisno o veličini masnog tkiva. IL-6 je najvažniji faktor u kontroli sinteze CRP u jetri, (reaktant akutne faze) (35). Povišeni CRP ukazuje na djelovanje IL-6. Utiče na sintezu fibrinogena, djeluje na endotelne stanice i stanice glatkih mišića krvnih žila, aktivira lokalni renin-angiotenzinski put, povećava ekspresiju adhesivnih molekula. Povišen IL-6 je znak kardiovaskularnog oštećenja. Makrofagi masnog tkiva produciraju tumor nekrozn faktor alfa (TNF- α) ovisno o veličini debljine (36). Doprinosi nastanku resistencije masnog tkiva na inzulin jer smanjuje sekreciju adiponektina u adipocitima a adiponektin je glavni mediator osjetljivosti na inzulin. Adipociti sintetiziraju i plasmnogen aktivator inhibitor-1 (PAI -1) koji je inhibitor fibrinolize i prokoagulacioni agens i rizični faktor za nastanak tromboza i koronarnu bolest, IL-6 inducira sintezu PAI-1 (37).

U pretilosti je povišeno djelovanje renin-angiotensin-aldosteron sustava (RAAS) što utiče na hemodinamske promjene u bubregu održavanjem glomerularne hiperfiltracije (povezanost bubrega i hipertenzije) (38). Adipociti produciraju angiotensinogen koji je substrat za renin. Angitensin II utiče na tubularnu reapsorpciju natrija. Angiotensin I "converting" enzim blokator snižava glomerularni kapilarni tlak dilatacijom eferentnih glomerularnih arteriola, in-

hibicijom angiotenzina II i povišenje bradikinina, kojeg razara angiotenzin I (39). Angiotenzin I receptor blokatori ne povišuju bradikinin. Kombiniranom terapijom oba blokatora snižava se proteinurija (40). Angiotenzin II uzrokuje hipertrofiju i hiperplaziju stanica glatke muskulature, inducira fibroblast faktor rasta, trombocitni faktor rasta (PDGF) TGF-beta faktor, plasmnogen aktivator inhibitor -(PAI-1). Svi ovi faktori utječu na nastanak fibroze, i aldosteron povećava fibrozu preko PAI-1 (41).

LIPOTOKSIČNO OŠTEĆENJE BUBREGA

U pretilosti postoji preveliki unos masti u stanice. Masne kiseline oštećuju stanicu zbog povećane absorpcije masti u stanice. U pretilih postoji povišena cirkulacija slobodnih masnih kiselina iz abdominalne masti. Smanjena je oksidacija masnih kiselina. Stvara se više intermedijarnih spojeva. Masna acyl CoA, diglicerol i keramid koji su toksični i mogu dovesti do apoptoze stanice (42). Jedan dio povišenih masnih kiselina se veže na albumine i u proksimalnom tubulu djeluju lipotoksično i uzrokuju tubulointercijalnu upalu i fibrozu (43). Naročito su mesangialne stanice izložene djelovanju cirkulirajućih slobodnih masnih kiselina vezanih na albumine.

Glomerulopatija uzrokovana pretilošću se može očitovati kao mikroalbuminurija ili makroalbuminurija sve do teške, nefrotske proteinurije. Mikroalbuminurija je prvi klinički znak oštećenja bubrega u pretile djece, ali je u isto vrijeme znak generalizirane endotelne disfunkcije. Mikroalbuminurija je i dio metaboličnog sindroma. Smanjenjem težine smanjuje se mikroalbuminurija (44). Proteinurija uzrokuje daljnje oštećenje bubrežnih funkcija. U djece koja su samo pretila (bez dijabetesa i hipertenzije) proteinurija nije praćena sa hipoalbuminemiom, i nema edema.

PREVENCIJA

Djeca postaju svake godine sve deblja. Prevencija debljine je bitna. To je borba za budućnost. Treba ju započeti što ranije, i prije rođenja. Nedonoščad i nedostaščad se rode sa manjim brojem nefrona. Gladovanje ploda i smanjen rast

ploda sprječava rast i razvoj bubrega. Nakon poroda nema stvaranja novih nefrona. Gubitak na tjelesnoj masi snižava krvni tlak i nivo inzulina, smanjuje simpatičnu aktivnost. Snižava renin i aldosteron, koncentraciju hormona (leptina) i citokina u serumu. Gubitak na tjelesnoj masi povoljno utiče na srce, smanjuje se debljina interventrikularnog septuma i ukupna masa lijevog ventrikula (14). Gubitak na tjelesnoj masi (hipokalorijska prehrana) smanjuje proteinuriju (44). Smanjenim unosom hrane bogate proteinima smanjuje se hiperfiltracija (visoka proteinska hrana povisuje i glomerulski kapilarni tlak). Smanjenim unosom previše masne hrane smanjuje se unos suvišnih kalorija i smanjuje opterećenje bubrega.

Mršavljenjem se postiže i blokada aktivnosti renin-angiotensin-aldosteron sustava. Debljina povećava sintezu renina i angiotensina i aldosterona preko adipocita (Erhard-Bornstein M) (44). Potrebno je zaustaviti progresiju i nastanak metaboličnog sindroma (5). Metabolički sindrom je isto tako opasan za koronarnu bolest srca kao pušenje. Uz metabolički sindrom javlja se više infarkta miokarda i moždanog udara (45). Farmakološka intervencija može usporiti i prevenirati oštećenje bubrega. Angiotensin I "converting" enzim inhibitori (ACE-I) i angiotenzin receptor blokatori (ARB) su antihipertenzivni i renoprotektivni lijekovi (anti-proteinurični efekt) koji dovode do promjena u hemodinamskim i metaboličkim zbivanjima u bubregu. Popravljaju mikroalbuminuriju i preveniraju nastanak dijabetesa. Thiazolidinedioni (rosiglitazon, troglitazon, pioglitazon) su PPAR- γ agonisti. Imaju važnu ulogu u patogenezi debljine, ateroskleroze, mikroalbuminurije i povišenog tlaka (46). PPAR su aktivirani receptori nuklearnih hormona i transkripcijskih faktora (agonisti aktiviranih receptora peroksisomskih proliferatora (PPAR). Oni se upotrebljavaju u liječenju dijabetesa tipa 2. Smanjuju glomerulosklerozu, tubulointersticijsku fibrozu i albuminuriju. Djeluju anti-proliferativno, anti-fibrozo i anti-upalno. I lijekovi koji smanjuju lipide, mogu spriječiti nastanak dijabetesa i popraviti mikroalbuminuriju. Intenzivna fizička aktivnost može popraviti me-

tabolički sindrom i smanjiti proteinuriju (47). Sprječavanjem i liječenjem debljine možemo spriječiti i utjecati na tok i progresiju oštećenja bubrega. U svakog se pretilog djeteta mora tražiti proteinurija.

LITERATURA

- Ludvig SD. Childhood obesity - the shape of things to come. *N. Engl J Med* 2007; 357: 2325-27.
- Ogden Cynthia L, Carroll Margaret D, Carolyn J et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-55.
- Baker JL, Olsen Lina W, Sorensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood *N Engl J Med* 2007; 357: 2329-37.
- Zhang R, Lia OJ, Morse S, Donelon S, Reisin E. Kidney disease and metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330 (6): 319-25.
- Zimmet P, Alberti G, Kaufman F et al. The metabolic syndrome in children and adolescents, *Lancet* 2007; 369: 2059-61.
- Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: Prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320: 967-71.
- Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23: 171-4.
- Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 2000; 36: 790-4.
- Holemans K, AEL van Assche FA. Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development. *J Physiol* 2003; 547: 11-20.
- Chudek J, Adamczak M, Nieszporek T, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ - a nephrologist's perspective. *Wolf G (ed): Obesity and the Kidney. Contrib Nephrol. Basel Karger* 2006; 151: 70-90.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-8.
- Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue - a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 191-5.
- Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis *Kidney Int.* 2008; 73: 19-33.
- Thakur V, Morse S, Reisin E. Functional and structural renal changes in the early stages of obesity. *U Wolf G (ed) Obesity and the kidney. Contrib Nephrol. Basel, Karger* 2006; 151: 135-50.
- Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 480-7.
- Chagnac A et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: 817-22.
- Bosma RJ, Krikken JA, Homan van der Heide JJ, de Jong PE, Navis GJ. Obesity and renal hemodynamics. *U Wolf G (ed): Obesity and the kidney Contrib nephrol. Basel Karger* 2006; 151: 184-202.
- Reisin E. Obesity and the kidney connection. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1129-34.
- Hall JE, Kuo JJ, da Silva AA et al. Obesity associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003; 12: 195-200.
- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-509.
- Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK et al. Functional and structural changes in the stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1211-7.
- Mulyadi L, Stevens C, Munro S, Lingard J, Birmingham M. Body fat distribution and total body fat as a risk factors for microalbuminuria in the obese. *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 67-71.
- Wisse EB. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-800.
- Fliser D, Kieltein JT, Menne J. Insulin resistance and renal disease. *U Wolf G. (ed) Obesity and kidney. Contrib Nephrol. Basel Karger* 2006; 151: 203-11.
- Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2775-91.
- Buttgereit F, Burmester GR, Brand MD. Bioenergetics of immune functions: Fundamental and therapeutic aspects. *Immunol Today* 2000; 21: 192-9.
- Lord GM. Leptin as a proinflammatory cytokine. *U Wolf G (ed). Obesity and the kidney. Contrib Nephrol* 2006; 151: 151-64.
- Kataoka H, Sharma K. Renal handling of adipokines. *Wolf G (ed), Contrib Nephrol* 2006; 151: 91-105.

29. Wolf G et al. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 1-11.
30. Ballermann BJ. A role for leptin in glomerulosclerosis? *Kidney Int* 1999; 56: 1154-5.
31. Cheung W, Yu PX, Little BM et al. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005; 115: 1659-65.
32. Ottonello L, Gnerre P, Bertolotto M et al. Leptin as a uremic toxin interferes with neutrophil chemotaxis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2366-72.
33. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S et al. Association of hypoadiponectinaemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*, 2003; 42: 231-4.
34. Spranger J, Kroke A, Mohlin M et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 226-8.
35. Zoccali C, Mallamaci F, Tripperi G. Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: focus on end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003; 84: 65-8.
36. Weisberg SP, McCann D, Desai M et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-808.
37. Rega G, Kaun C, Weiss TW et al. Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m induce plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue. *Circulation* 2005; 111: 1938-45.
38. Sharma AM, Engeli S. Obesity andrenin-angiotensin-aldosterone system. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2006; 1: 255-64.
39. Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arterial dilatation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 44: 545-50.
40. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor in nondiabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
41. Epstein M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogation progressive renal disease. *Am J Med* 2006; 69: 1064-72.
42. Unger R. Minireview: Weapons of lean body massdestruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144: 5159-65.
43. Kamijo A et al. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int* 2002; 62: 1628-37.
44. Praga M, Morales E. Weight loss and proteinuria: U Wolf G ed: *Obesity and kidney*. *Contrib Nephrol Basel, Karger*, 2006; 151: 221-9.
45. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition examination survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
46. Gyan Y. PPAR family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc. Nephrol* 2004; 15: 2801-15.
47. Morales E, Vlaero A, Leon M et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319-27.

Summary

OBESITY AND KIDNEY

V. Oberiter

Obesity is an important risk factor for development and progression of Chronic Kidney Disease (CKD). Obesity promotes kidney damage through both hemodynamic and hormonal effects. Renal hemodynamics are altered in obesity (hyper filtration and hyper perfusion, increased filtration fraction). Glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis (obesity related glomerulopathy) and proteinuria are found in obese subjects. Leptin and cytokines in obesity play an important role in chronic kidney damage. There is a significant correlation between obesity and urinary albumen excretion. Weight loss has an important anti-proteinuric effect in all overweight and obese children, microalbuminuria must be detected.

Descriptors: OBESITY, LEPTIN, CYTOKINES, GLOMERULOSCLEROSIS, MICROALBUMINURIA