

Pretilost kao neovisni čimbenik rizika za bolesti bubrega

Obesity as independent risk factor for kidney disease

Dragica Ivezić - Lalić*

Sažetak

Pretilost je glavni čimbenik rizika esencijalne hipertenzije, šećerne bolesti i drugih bolesnih stanja koja pridonose razvoju kroničnih bolesti bubrega. Cilj ovoga rada je, uvidom u dostupnu literaturu, utvrditi da je pretilost neovisni čimbenik za razvoj bolesti bubrega. Za pisanje ovoga stručnoga članka pretraživana je baza podataka PubMed. Pretilost je najveća pandemija u bliskoj povijesti, s važnim implikacijama na kardiovaskularne bolesti, ali i kroničnu bubrežnu bolest. Literaturni podaci ukazali su na jasnu povezanost indeksa tjelesne mase, visceralne pretilosti i disfunkcije bubrega. Pravovremeno otkrivanje kronične bubrežne bolesti može usporiti njezino napredovanje i smanjiti smrtnost bolesnika djelovanjem na promjenjive čimbenike rizika. Kontrola glikemije odgađa bubrežno zatajenje zbog šećerne bolesti, a kontrola arterijskoga tlaka prevenira progresiju bubrežne bolesti. Pridržavanje liječničkih uputa, kao i ozbiljno shvaćanje preporuka o redukciji suvišne tjelesne težine, znatno pridonosi uspjehu. Liječnik obiteljske medicine trajno skrbi o bolesniku, u poziciji je rano otkriti bolest i aktivno voditi bolesnika u kontroli kroničnih bolesti. Pozitivan odnos liječnika i bolesnika jedan je od bitnih elemenata suradljivosti.

Ključne riječi: pretilost, bolesti bubrega, obiteljska medicina

Summary

Obesity is a major risk factor of essential hypertension, diabetes and other disease states that contribute to the development of chronic kidney disease. The aim of this work is to examine the available literature, to determine that obesity is an independent factor for the development of kidney disease. The basis for this research was the database PubMed. Obesity is the biggest pandemic in recent history, with important implications for cardiovascular disease, and chronic kidney disease. Literature data indicate a clear relationship to the body mass index, visceral obesity, and renal dysfunction. Timely detection of chronic kidney disease can slow its progression and reduce mortality in patients acting on variable risk factors. Glycemic control delay renal failure because of diabetes, control of blood pressure and prevents the progression of renal disease. Compliance with medical instructions, as well as a serious understanding of the recommendations on the reduction of excess body weight, significantly contributed to the success. Family physician permanent patient care is in a position to detect early disease and lead active patients in the control of chronic diseases. The positive attitude of doctors and patients is one of the essential elements of compliance.

Key words: obesity, kidney diseases, family practice

Med Jad 2017;47(3-4):141-144

* **Ordinacija obiteljske medicine DZ Kutina – Ispostava Novska** (dr. sc. Dragica Ivezić-Lalić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Dr.sc. Dragica Ivezić, dr. med., Ordinacija obiteljske medicine DZ Kutina – Ispostava Novska, Zagrebačka 6, 44330 Novska; E-mail: divezic.lalic@gmail.com

Primljeno/*Received* 2016-11-11; Ispravljeno/*Revised* 2017-01-27; Prihvaćeno/*Accepted* 2017-02-23

Uvod

Pretilost je glavni čimbenik rizika esencijalne hipertenzije, šećerne bolesti i drugih bolesnih stanja koja pridonose razvoju kroničnih bolesti bubrega. Kronična bubrežna bolest (KBB) može se javiti od rođenja do duboke starosti. Najčešći uzroci u razvijenim zemljama su šećerna bolest i hipertenzija, a od nasljednih bolesti policistična bolest bubrega. Pretilost uzrokuje vazodilataciju žila u bubregu i glomerularnu hiperfiltraciju, koji djeluju kao kompenzirajući mehanizam za održavanje ravnoteže natrija, unatoč povećanoj tubularnoj reapsorpciji. Povećanje arterijskoga tlaka i metabolički poremećaj može dovesti do glomerularnog oštećenja i pokrenuti začarani krug koji pogoršava hipertenziju i pogoršava oštećenje bubrega.¹ Razvoj hipertenzije kod visceralne pretilosti može se objasniti simpatičkom stimulacijom koja je posljedica učinka leptina, koji u najvećoj mjeri luči masno tkivo.² Kod zdravih osoba inzulin potiče simpatički živčani sustav, djeluje na krvne žile uzrokujući vazodilataciju, te potiče ponovnu apsorpciju natrija u bubregu. U stanju inzulinske rezistencije, vazodilatacija se može izgubiti, ali se učinak na bubrege i simpatička stimulacija održavaju ili čak povećavaju.³ Porast učestalosti dijabetesa diljem svijeta čini se posljedicom povećanja broja stanovnika iznad 65 godina starosti, a posljedično tome raste i broj bolesnika s KBB.⁴ Chang i suradnici utvrdili su da su prekomjerna tjelesna težina i pretilost povezani s povećanom učestalošću KBB (uzorak 62.249 mladih zdravih ispitanika).⁵ Druga retrospektivna studija u koju je bilo uključeno 74.986 odraslih osoba, ispitala je također interakciju učinka krvnoga tlaka i tjelesne težine na rizik od bolesti bubrega. Ispitanici s prehipertenzijom nisu pod povećanim rizikom od bolesti bubrega, ako je indeks tjelesne mase (ITM) manji od 30,0 kg/m², međutim rizik od bubrežnih bolesti bitno se povećavao ako je uz prehipertenziju ITM bio veći od 30 kg/m².⁶ Cilj ovoga rada je, uvidom u dostupnu literaturu, utvrditi da je pretilost neovisni čimbenik za razvoj bolesti bubrega.

Rasprava

Učestalost glomerulopatija povezanih s pretilošću porasla je deset puta od 1990. do 2000. godine, što koincidira s naglim porastom prevalencije pretilosti tijekom tog razdoblja. U pregledanoj i dostupnoj literaturi u bazi PubMed, metaanaliza Wanga i suradnika utvrdila je da pretilost povećava rizik za KBB u općoj populaciji, više u žena.⁷ Krajnji stadij bubrežne bolesti (engl. End-stage renal disease - ESRD) gotovo uvijek dolazi nakon KBB. Oštećenje bubrežne funkcije može biti prisutno kroz 10 do 20

godina prije nego se razvije završni stadij. U uznapredovalim slučajevima terminalnog zatajenja bubrega nameće se potreba za hemodijalizom i kasnijim presađivanjem bubrega.¹ Pretilost uzrokuje kardiovaskularne i bubrežne bolesti kroz nekoliko mehanizama, uključujući hipertenziju, hiperglikemiju, dislipidemiju, upalu i aterosklerozu. Ovi poremećaji često koegzistiraju, posebice kada postoji višak visceralnog masnoga tkiva. Adiponektin je čimbenik osjetljivosti na inzulin i ima protuupalno djelovanje. Smanjena razina u plazmi adiponektina obrnuto korelira s inzulinskom rezistencijom u pretilih osoba.⁸ Višak visceralnog masnoga tkiva glavni je pokretački mehanizam za gotovo sve bolesti povezane s metaboličkim sindromom, uključujući KBB. Visceralna pretilost aktivira renin-angiotenzinski sustav i simpatički živčani sustav, što dovodi do promijenjene intrarenalne hemodinamike.^{9,10} Unatoč nedostacima ITM-a kao mjere pretilosti, postoji jasna povezanost između ITM-a i visceralne pretilosti, kao i disfunkcije bubrega. U retrospektivnoj studiji 320 252 odraslih osoba koje su bile praćene 15 do 35 godina, stopa prilagođenog relativnog rizika za ESRD rasla je postupno kako se ITM povećao. Taj odnos nije bio pod utjecajem razine krvnoga tlaka ili dijabetesa. Model je prilagođen za dob, spol, rasu, stupanj obrazovanja, pušenje, preboljeli infarkt miokarda, razinu serumskog kolesterola, proteinuriju, hematuriju i kreatinin u serumu.¹¹ Viši ITM povezan je s većim padom funkcije bubrega u skupini mladih odraslih osoba s očuvanom bubrežnom funkcijom.¹² Retrospektivnom analizom bolesnika podvrgnutih jednostranoj nefrektomiji utvrđeno je da je 62% s ITM > 30kg/m² imalo razvijenu proteinuriju ili insuficijenciju bubrega, naspram 12%, čiji je ITM <30 kg/m².¹³ Pretili ljudi razvijaju proteinuriju uslijed čega dolazi do progresivnog gubitka funkcije bubrega i bez šećerne bolesti ili teške hipertenzije. Najčešće vrste bubrežnih oštećenja uočene u biopsijama bubrega pretilih osoba su žarišna segmentna glomeruloskleroza i glomerulomegalija.¹⁴ Pretilost je najveća pandemija u bliskoj povijesti, s važnim implikacijama na kardiovaskularne bolesti, ali i KBB. Rezultati meta-analize povezanosti prekomjerne tjelesne težine i pretilosti s mortalitetom ukazuju na povećani rizik od svih uzroka smrtnosti.¹⁵ No, studija provedena u Danskoj utvrdila je da je prekomjerna težina danas manje opasna za zdravlje nego prije tridesetak godina. Povećanje ITM-a s 23,7 kg/m² na 27 kg/m² povezano je s manjim rizikom smrtnosti u posljednjih 30 godina. Neki od razloga koji autori navode su bolja kontrola glikemije, krvnoga tlaka, te hiperlipidemije.¹⁶ Lu i suradnici analizirali su povezanost ITM-a s progresivnim gubitkom funkcije bubrega u američkih veterana (3.376.187 ispitanika) i

svih uzroka smrtnosti. Zaključili su da je ITM od najmanje 25 kg/m², ali manje od 30 kg/m² povezan je najboljim kliničkim ishodima (u ispitanika s ITM 30 kg/m² ili više povezan je s brzim gubitkom bubrežne funkcije).¹⁷ Energetski bogata hrana s visokim glikemijskim indeksom i uvođenje fruktoznoga sirupa u bezalkoholna pića doprinosi, ne samo pretilosti, nego i povećanoj učestalosti šećerne bolesti, hipertenzije, gihta i KBB.¹⁸ Visok kalorijski unos koji vodi do pretilosti, može pojačati kronični rizik od bolesti bubrega preko sirtuina 1 (SIRT1), adiponektina, te gubitka podocita.¹⁹ Gubitak težine smanjuje stopu glomerularne filtracije i učinkovitost bubrežnoga protoka plazme uz proteinuriju, ali ove promjene su najočitije nakon operativnih zahvata (bariatrič kirurgija) odraslih osoba s pretilošću kod kojih je operativni zahvat bio indiciran. Liječenje pretilosti zahtijeva multidisciplinarni pristup koji će težiti, ne samo smanjenju tjelesne težine i povećanju tjelesne aktivnosti nego i povećanju mišićne mase i smanjuju visceralnog masnoga tkiva.²⁰ Pravovremeno otkrivanje KBB može usporiti njezino napredovanje i smanjiti smrtnost bolesnika djelovanjem na promjenjive čimbenike rizika.¹ Pridržavanje liječničkih uputa, kao i ozbiljno shvaćanje preporuka o redukciji suvišne tjelesne težine, znatno pridonosi uspjehu. Preporuča se ograničen unos bjelančevina i kuhinjske soli. Prepoznavanje i liječenje simptoma vezanih uz bolest su prioriteta, uz sagledavanje bolesnika kao cjelokupne ličnosti. Studija "Učinkovitost intervencije liječnika obiteljske medicine u kardiovaskularnoj prevenciji" (*Cardiovascular Risk And Intervention study in Croatia-family medicine - CRISIC-fm*) utvrdila je da je programiranom intervencijom liječnika obiteljske medicine (LOM) Hrvatske tijekom 24 mjeseca, smanjen ITM u oba spola, te opseg struka u žena u intervencijskoj, naspram kontrolne skupine ispitanika.²¹ Mnogi od kontakata liječnika i bolesnika nude mogućnost davanja savjeta i izobrazbe o zdravim stilovima života. Trajnost skrbi za bolesnika omogućuje liječniku poznavanje fizičkog, psihološkog i emocionalnog stanja bolesnika, te njegovo obiteljsko i socijalno okružje. LOM je u najpovoljnijem položaju za rano otkrivanje bolesti, a njegova uloga u prevenciji bolesti i promociji zdravlja potvrđena je rezultatima istraživanja.²² Liječnik obiteljske medicine od samog početka susreće se s nizom prepreka, a među najvećima je nedostatak motivacije za prehrambene korekcije u zdravih pojedinaca. Potrebno je fokusiranje na dugoročne promjene načina života, prehrane i tjelesne aktivnosti. Važan je gubitak težine, ali i održavanje gubitka težine nakon 6-9 mjeseci.²³ Ukoliko ne rezultiraju smanjenjem tjelesne težine, terapija orlistatom i/ili kirurške metode za osobe s BMI

≥ 40 kg/m² ili BMI ≥ 35 kg/m² (u prisutnosti komorbiditeta visokog rizika) ponekad su jedine opcije i mogućnosti liječenja.²⁴

Zaključak

Pretilost je najveća pandemija u bliskoj povijesti, s važnim implikacijama na kardiovaskularne bolesti, ali i KBB. Literaturni podaci ukazali su na jasnu povezanost ITM-a, visceralne pretilosti i disfunkcije bubrega. Pravovremeno otkrivanje KBB može usporiti njezino napredovanje i smanjiti smrtnost bolesnika djelovanjem na promjenjive čimbenike rizika poput debljine, krvnoga tlaka, dislipidemije ili pušenja. Kontrola glikemije odgađa bubrežno zatajenje zbog šećerne bolesti, a kontrola arterijskoga tlaka prevenira progresiju bubrežne bolesti. Pridržavanje liječničkih uputa, kao i ozbiljno shvaćanje preporuka o redukciji suvišne tjelesne težine, znatno pridonosi uspjehu.

Literatura

- Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:75-88.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548-56.
- Mlinar B, Marc J, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance, obesity and metabolic syndrome. *Biochem Med.* 2006;16:8-24.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27:1047-53.
- Chang Y, Ryu S, Choi Y, et al. Metabolically healthy obesity and development of chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2016;164:305-12.
- Munkhaugen J, Lydersen S, Widerøe TE, Hallan S. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:638-46.
- 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.
- Sharma K. Obesity, oxidative stress, and fibrosis in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2014;4:113-17.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther.* 2004;11:41-54.
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93:359-404.
- 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.

12. Grubbs V, Lin F, Vittinghoff E, et al. Body mass index and early kidney function decline in young adults: a longitudinal analysis of the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:590-7.
13. Berthoux F, Mariat C, Maillard N. Overweight/obesity revisited as a predictive risk factor in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28 Suppl 4:160–6.
14. Eknoyan G. Obesity and chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2011;31:397-403.
15. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. Dostupno na adresi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i2156>. [14. listopada 2016.]
16. Afzal S, Tybjaerg-Hansen A, Jensen GB, Nordestgaard BG. Change in body mass index associated with lowest mortality in Denmark, 1976-2013. *JAMA.* 2016;315:1989-96.
17. Lu JL, Molnar MZ, Naseer A, Mikkelsen MK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:704–14.
18. Johnson RJ, Sanchez-Lozada G, Nakagawa T. The effect of fructose on renal biology and disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:2036-9.
19. Wickman C, Kramer H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. *Semin Nephrol.* 2013;33:14-22.
20. Stenvinkel P, Zoccali C, Ikizler TA. Obesity in CKD--what should nephrologists know? *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1727-36.
21. Ivezić-Lalić D. Metabolički sindrom, pandemija pretilosti i učinkovitost intervencije liječnika obiteljske medicine [doktorska disertacija]. Zagreb: Medicinski fakultet; 2013.
22. Bergman Marković B, Vrdoljak D, Kranjčević K. Proaktivni pristup zbrinjavanju bolesnika s kroničnim bolestima bubrega: uloga liječnika opće medicine. *Acta Med Croatica.* 2009;63 Suppl 1:69-73.
23. Obesity prevention. Clinical guideline [CG43]. Published date: December 2006, Last updated: March 2015. Dostupno na: <http://guidance.nice.org.uk/CG43/QuickRefGuide/LocalAuthorities/pdf/English>. [31. listopada 2016.]
24. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.