

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Elena A. Jordanova

**PATOHISTOLOŠKA ANALIZA TKIVA BUBREGA
GOJAZNIH BOLESNIKA I ISPITIVANJE UTICAJA
GOJAZNOSTI NA PROGRESIJU HRONIČNE BUBREŽNE
SLABOSTI**

Doktorska disertacija

Beograd, 2019

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Elena A. Jordanova

**PATHOHISTOLOGICAL ANALYSIS OF KIDNEY TISSUE
IN OBESE PATIENTS AND OBESITY IMPACT
EVALUTION OF THE CHRONIC RENAL FAILURE
PROGRESSION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019

MENTOR:

Prof. dr Gordana Basta- Jovanović, redovni profesor, Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

KOMENTOR:

Prof. dr Sanja Simić-Ogrizović, redovni profesor, Medigroup bolnica, viziting profesor Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Mirjana Šumarac- Dumanović, redovni profesor, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Doc. dr Igor Pantić, docent, Institut za medicinsku fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Dejan Ćelić, vanredni profesor, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Vojvodine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Datum odbrane: _____

Zahvalnost dugujem svom mentoru Prof. dr Gordani Basti-Jovanović na ukazanom poverenju, nesebičnoj podršci, savetima i neizmernom strpljenju.

Posebnu zahvalnost dugujem svom komentoru Prof. dr Sanji Simić-Ogrizović koja mi je nesebično sa puno strpljenja prenosila svoje znanje i kliničko iskustvo, pomogla u odabiru pacijenata za tezu, usmeravala i bodrila u izradi doktorske teze.

Zahvaljujem se Doc. dr Igoru Pantiću sa Instituta za medicinsku fiziologiju koji mi je pružio pomoć i podršku u vezi sa parametrima fraktalne analize patohistoloških preparata glomerula.

Zahvaljujem se Doc. dr Radmili Janković sa Instituta za patologiju na nesebičnoj pomoći i smernicama u vezi sa morfometrijskom analizom patohistoloških preparata glomerula.

Zahvaljujem se svojim kolegama sa Službe nefrologije Kliničko bolničkog centra Zemun na podršci koju su mi pružili u toku izrade doktorske teze.

Ovom prilikom bih se zahvalila svojim roditeljima, tetki i sestri i njenoj porodici koji su mi veliki oslonac u životu. Hvala vam na ljubavi, strpljenju i podršci koju ste mi pružali svih ovih godina bez koje bavljenje medicinom i izrada ove doktorske teze ne bi bila moguća.

Jakovu i Iskri

PATOHISTOLOŠKA ANALIZA TKIVA GOJAZNIH BOLESNIKA I ISPITIVANJE UTICAJA GOJAZNOSTI NA PROGRESIJU HRONIČNE BUBREŽNE SLABOSTI

REZIME

Uvod: Gojaznost je definisana povećanjem masne mase tela koja dovodi do narušavanja zdravlja. Gojazne osobe imaju veliki rizik za razvoj sleep apnea sindroma, hiperlipidemije, hipertenzije, koronarne vaskularne bolesti, insulinske rezistencije i dijabetesa. Poslednjih 15 godina ekvivalentan porast prevalencije gojaznosti i terminalne bubrežne slabosti uslovio je i povećan interes za ispitivanje uloge gojaznosti u nastanku gojaznošću uslovljene bolesti bubrega. Gojaznost ne samo da ubrzava progresiju već postojećeg bubrežnog oštećenja, već je i sama po sebi nezavistan faktor rizika za nastanak bubrežnog oštećenja.

Najpoznatija bubrežna bolest nastala zbog gojaznosti je gojaznošću uslovljena glomerulopatija (GUG), entitet koji se karakteriše proteinurijom, glomerulomegalijom, progresivnom glomerulosklerozom i smanjenjem funkcije bubrega. Ovaj patohistološki entitet je sekundarna forma bolesti glomerula kod gojaznih bolesnika sa morfološkim karakteristikama fokalno segmentne glomeruloskleroze (FSGS) i uvećanjem glomerula ili samo uvećanjem glomerula. Srećom, sve gojazne osobe neće razviti GUG.

Cilj: Cilj ove doktorske disertacije je utvrditi parametre morfometrijske i fraktalne analize glomerula, klinički tok i ishod nakon dve godine praćenja gojaznih i negojaznih ispitanika.

Metode: Studija je obavljena na Klinici za nefrologiju, Kliničkog centra Srbije u periodu od 2015. do 2017. godine. Patohistološka analiza tkiva bubrega obavljena je na Institutu za patologiju, Medicinskog fakulteta. U studiju je uključeno 125 ispitanika (77 muškaraca, prosečne starosti 46.92 ± 15.10 godina) kod kojih postavljena dijagnoza: fokalno segmentne glomeruloskleroze, IgA nefropatije, membranoznog glomerulonefritisa, membranoproliferativnog glomerulonefritisa, bolest minimalnih promena, dijabetesne nefropatije i nefroangioskleroze. Na osnovu indeksa telesne mase ispitanici su podeljeni u dve grupe: gojazni ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ - 63 ispitanika, prosečne starosti 50.1 ± 15.1 godina) i negojazni ($BMI < 27 \text{ kg/m}^2$ - 62 ispitanika, prosečne starosti 44.1 ± 14.5 godina). Na dan biopsije, 6, 12 i 24 meseca nakon biopsije praćeni su sledeći parametri: koncentracija hemoglobina, kreatinina, ukupnih proteina, albumina, holesterola, triglicerida, proteinurije u 24h urinu. Jačina glomerulske filtracije (JGF) procenjena je formulama: Cockcroft-Gault# ($\text{Cockcroft-Gault} - BMI < 27 \text{ kg/m}^2$ i $\text{Cockcroft-Gault}_{LBW} - BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) i CKD- EPI.

Morfometrijski su poređeni poluprečnik glomerula (PG), volumen glomerula (VG) i gustina glomerula (GG) između dve grupe. Parametri fraktalne analize: fraktalna dimenzija, lakunarnost, angularni drugi momenat, teksturalna korelacija, inverzni momenat razlike, teksturalni kontrast i teksturalna suma varijanse su određeni u obe grupe.

Rezultati: U vreme biopsije bubrega i nakon 6, 12 i 24 meseca gojazni su imali značajno nižu JGF procenjenu formulom Cockcroft-Gault# u poređenju sa negojaznim ispitanicima. Smanjenje JGF procenjene formulom Cockcroft- Gault# posle 24 meseca u gojaznih ispitanika iznosilo je 14.7%, a u negojaznih 13.7%. Nakon 6 meseci praćenja nije bilo značajne razlike u ishodu bolesti između gojaznih i negojaznih ispitanika. Nakon 12 meseci praćenja kod značajno manjeg procenta gojaznih ispitanika je postignuta kompletna remisija (35.3% vs 59.4%) u poređenju sa negojaznim ispitanicima ($\chi^2 = 4.548$, $p < 0.05$). Nakon 24 meseca nije bilo značajne razlike u ishodu bolesti između grupa. Gojazni FSGS ispitanici su imali značajno viši PG ($109.44 \pm 6.03 \mu\text{m}$ vs $98.53 \pm 14.38 \mu\text{m}$) i VG ($3.13 \pm 0.49 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ vs $2.26 \pm 0.83 \times 10^6 \mu\text{m}^3$), ali nižu GG bez značaja ($1.91 \pm 0.39/\text{mm}^2$ vs $1.95 \pm 0.61/\text{mm}^2$) u poređenju sa negojaznim. U FSGS ispitanika pronađena je značajno pozitivna korelacija između VG i BMI i značajno negativna korelacija između GG i serumskog kreatinina. Gojazni ispitanici sa IgA nefropatijom su imali viši PG ($110.69 \pm 15.24 \mu\text{m}$ vs $107.77 \pm 14.53 \mu\text{m}$), značajno viši VG ($3.34 \pm 1.78 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ vs $2.31 \pm 1.51 \times 10^6 \mu\text{m}^3$) i značajno nižu GG ($1.21 \pm 0.29 /\text{mm}^2$ vs $2.14 \pm 0.54/\text{mm}^2$) u poređenju sa negojaznim. Kod ispitanika sa IgA nefropatijom pronađena je značajno pozitivna korelacija između VG i BMI ($r=0.683$) i značajno negativna korelacija između GG i BMI ($r=-0.710$). Gojazni ispitanici sa membranoznim glomerulonefritisom imali su niži PG, VG i GG u poređenju sa negojaznim. Gojazni ispitanici sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom su imali viši PG, VG i GG u poređenju sa negojaznim. Nije nađena značajna razlika u parametrima fraktalne analize (fraktalna dimenzija, lakunarnost, angularni drugi momenat, teksturalna korelacija, inverzni momenat razlike, teksturalni kontrast, teksturalna suma varijanse) između dve grupe.

Zaključci: Gojazni ispitanici su u vreme biospije i nakon dve godine praćenja imali značajno nižu JGF u poređenju sa negojaznim. Nakon 12 meseci praćenja kod značajno manjeg procenta gojaznih ispitanika je postignuta kompletna remisija u poređenju sa negojaznim. Posle 24 meseci praćenja nije bilo značajne razlike u procentu bolesnika sa kompletnom remisijom nefrotskog sindroma između dve grupe.

Ključne reči: ORG, morfometrija, remisija, ishod bolesti, fraktalna analiza

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Nefrologija

PATHOHISTOLOGICAL ANALYSIS OF KIDNEY TISSUE IN OBESE PATIENTS AND OBESITY IMPACT EVALUTION OF THE CHRONIC RENAL FAILURE PROGRESSION

ABSTRACT

Introduction: Obesity is defined as abnormal or excessive fat accumulation that presents a risk to health. Obese persons are at a greater risk to develop sleep apnea syndrome, hyperlipidemia, hypertension, coronary vascular disease, insulin resistance and diabetes. During the last 15 years there has been an equivalent dramatic rise in the prevalence of obesity and end stage renal disease, increasing the interest on the role of obesity-related kidney disease. Obesity not only increases the risk preexisting renal disease progression, but is itself also the independent risk factor of renal injury.

The best known renal disease secondary to obesity is obesity related glomerulopathy (ORG), a distinct entity featuring proteinuria, glomerulomegalia, progressive glomerulosclerosis and renal functional decline. This pathohistological entity is described as a secondary form of glomerular disease in obese patients with morphological characteristics of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and enlargement of the glomeruli, or only by enlargement of the glomeruli. Fortunately, not all obese persons develop ORG.

Aim: The aim of this dissertation was to evaluate the glomerular morphometry, fractal analysis parameters, clinical features and two years outcome in obese and non-obese patients.

Methods: The study was performed at the Clinic of Nephrology, Clinical center of Serbia in the period between 2015 and 2017 year. The pathohistological analysis of kidney tissue was done at the Institute for Pathology, School of Medicine. The study included 125 patients (77 males, mean age 46.92 ± 15.10 years) who were diagnosed with one of the following diseases: focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), IgA nephropathy, membranous glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis, minimal change disease, diabetic nephropathy and nephroangiosclerosis. Based on BMI patients were divided into two groups: obese ($BMI \geq 27$ kg/m²- 63 patients, mean age 50.1 ± 15.1 years) and non-obese ($BMI < 27$ kg/m²- 62 patients, age 44.1 ± 14.5 years). At the time of the kidney biopsy, 6, 12 and 24 months after the biopsy following parameters were determined: haemoglobine concentration, serum concentration of creatinine, total proteins, albumin, cholesterol, triglyceride and 24-hour urine protein test. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated according to formulas: Cockcroft- Gault#

(Cockcroft-Gault -BMI < 27 kg/m² and Cockcroft-Gault_{LBW} - BMI ≥27 kg/m²) and CKD- EPI. Glomerular radius (GR), glomerular volume (GV) and glomerular density (GD) were compared morphometrically between two groups. Fractal analysis parameters: fractal dimension, lacunarity, angular second moment, textural correlation, inverse difference moment, textural contrast and variance were calculated in both groups.

Results: At the time of kidney biopsy, 6, 12 and 24 months later the obese had significantly lower eGFR calculated by formula Cockcroft-Gault# compared to non-obese patients. After 24 months of follow-up decreased eGFR calculated by Cockcroft-Gault# formula was 14.7% in obese and 13.7% in non-obese. After 6 months of follow-up there was no significant difference in patients outcome between obese and non-obese patients. After 12 months of follow-up significant lower percentage of obese patients reached complete remission (35.3% obese vs 59.4% non-obese) compared to non-obese patients ($\chi^2 = 4.548$, $p < 0.05$). After 24 months there was no significant difference in patients outcome between the groups. Obese FSGS patients had significantly higher GR (109.44±6.03 μm vs 98.53±14.38 μm) and GV (3.13±0.49 $\times 10^6 \mu\text{m}^3$ vs 2.26±0.83 $\times 10^6 \mu\text{m}^3$), only mildly lower GD (1.91±0.39/mm² vs 1.95±0.61/mm²) compared to non-obese. Significant positive association between GV and BMI ($r=0.439$) and significant negative association between GD and serum creatinine ($r=-0.397$) was found in FSGS patients. Obese IgA nephropathy patients had higher GR (110.69±15.24 μm vs 107.77±14.53 μm), significantly higher GV (3.34±1.78 $\times 10^6 \mu\text{m}^3$ vs 2.31±1.51 $\times 10^6 \mu\text{m}^3$) and significantly lower GD (1.21±0.29 /mm² vs 2.14±0.54 /mm²) in comparison to non-obese. Significant positive association between GV and BMI ($r=0.683$) and significant negative association between GD and BMI ($r=-0.710$) was found in patients with IgA nephropathy. Obese membranous glomerulonephritis patients had lower GR, GV and GD compared to non-obese. Obese membranoproliferative glomerulonephritis patients had higher GR, GV and GD compared to non-obese patients. There was no found significant difference in fractal analysis parameters (fractal dimension, lacunarity, angular second moment, textural correlation, inverse difference moment, textural contrast and variance) between two groups.

Conclusions: Obese patients at the time of kidney biopsy and two years later had already significant lower kidney function compared to non-obese. After 12 months of follow-up significant lower percentage of obese patients reached complete remission compared to non-obese patients. After 24 months there was no significant difference in percentage of patients with complete remission between two groups.

Keywords: ORG, morphometry, remission, patients outcome, fractal analysis

Research area: Medicine

Special topics: Nephrology

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.a. GOJAZNOST	1
1.a.1. EPIDEMIOLOGIJA GOJAZNOSTI.....	1
1.a.2. GOJAZNOŠĆU USLOVLJENA GLOMERULOPATIJA	2
1.a.2.a. Predisponirajući faktori za razvoj gojaznošću uslovljene glomerulopatije	3
1.a.2.b. Patogeneza gojaznošću uslovljene glomerulopatije.....	6
1.a.2.c. Patohistološke karakteristike gojaznošću uslovljene glomerulopatije	18
1.a.2.d. Subkliničke promene na bubregu.....	21
1.a.2.e. Kliničke karakteristike gojaznošću uslovljene glomerulopatije	21
1.a.2.f. Kliničko- patološke korelacije.....	24
1.a.2.g. Terapija gojaznošću uslovljene glomerulopatije	24
1.b. HRONIČNA BUBREŽNA SLABOST	26
1.b.1. GLOMERULONEFRITISI	26
1.b.1.a. BOLEST MINIMALNIH PROMENA.....	28
1.b.1.a.1. Bolest minimalnih promena- definicija	28
1.b.1.a.2. Bolest minimalnih promena- patogeneza	28
1.b.1.a.3. Bolest minimalnih promena - patohistološki nalaz.....	30
1.b.1.a.4. Bolest minimalnih promena- klinička slika.....	31
1.b.1.a.5. Bolest minimalnih promena- terapija	32
1.b.1.b. FOKALNO SEGMENTNA GLOMERULOSKLEROZA.....	33
1.b.1.b.1. Definicija fokalno segmentne glomeruloskleroze	33
1.b.1.b.2. Patogeneza fokalno segmentne glomeruloskleroze	34
1.b.1.b.3. Patohistološki nalaz fokalno segmentne glomeruloskleroze	36
1.b.1.b.4. Klinička slika fokalno segmentne glomeruloskleroze	38
1.b.1.b.5. Terapija fokalno segmentne glomeruloskleroze	39
1.b.1.b.6. Prognoza fokalno segmentne glomeruloskleroze	40
1.b.1.c. IgA NEFROPATIJA.....	40
1.b.1.c.1. Definicija IgA nefropatije.....	40
1.b.1.c.2. Patogeneza IgA nefropatije.....	41
1.b.1.c.3. Patohistološki nalaz IgA nefropatije	42
1.b.1.c.4. Klinička slika IgA nefropatije.....	43

1.b.1.c.5. Terapija IgA nefropatije	44
1.b.1.c.6. Prognoza IgA nefropatije.....	47
1.b.1.d. MEMBRANOZNI GLOMERULONEFRITIS	47
1.b.1.d.1. Definicija membranoznog glomerulonefritisa	47
1.b.1.d.2. Patogeneza membranoznog glomerulonefritisa.....	48
1.b.1.d.3. Patohistološki nalaz membranoznog glomerulonefritisa	49
1.b.1.d.4. Klinička slika i tok membranoznog glomerulonefritisa.....	50
1.b.1.d.5. Terapija membranoznog glomerulonefritisa	51
1.b.1.e. MEMBRANOPROLIFERATIVAN GLOMERULONEFRITIS.....	54
1.b.1.e.1. Definicija membranoproliferativnog glomerulonefritisa	54
1.b.1.e.2. Patogeneza membranoproliferativnog glomerulonefritisa	54
1.b.1.e.3. Patohistološki nalaz membranoproliferativnog glomerulonefritisa	55
1.b.1.e.4. Klinička slika membranoproliferativnog glomerulonefritisa	56
1.b.1.e.5. Terapija membranoproliferativnog glomerulonefritisa	57
1.b.2. PROGRESIJA HRONIČNE BUBREŽNE SLABOSTI	60
2. CILJ RADA	65
3. MATERIJAL I METODE	66
A. ISPITANICI	66
B. METODE	68
4. REZULTATI RADA.....	76
4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA.....	78
4.2. POREĐENJA KARAKTERISTIKA SVIH ISPITANIKA PRE BIOPSIJE BUBREGA ...	81
4.3. POREĐENJA BIOHEMIJSKIH PARAMETARA I PARAMETARA FUNKCIONALNOG STATUSA BUBREGA U DVE GRUPE ISPITANIKA.....	84
4.3.a. Poređenje biohemijskih parametara i parametara funkcionalnog statusa bubrega u dve grupe ispitanika na dan biopsije bubrega	84
4.3.b. Poređenje biohemijskih parametara i parametara funkcionalnog statusa bubrega nakon 6 meseci praćenja u dve grupe ispitanika.....	86
4.3.c. Poređenje biohemijskih parametara i parametara funkcionalnog statusa bubrega nakon 12 meseci praćenja u dve grupe ispitanika	88
4.3.d. Poređenje biohemijskih parametara i parametara funkcionalnog statusa bubrega nakon 24 meseci praćenja u dve grupe ispitanika	90
4.3.e. Kretanje ispitivanih parametara tokom vremenskog perioda praćenja u dve grupe ispitanika	92

4.4. PRIMENJENA TERAPIJA NAKON 6 MESECI LEČENJA U DVE GRUPE ISPITANIKA	98
4.5. POREĐENJE ISPITANIKA PREMA ISHODU LEČENJA.....	98
4.5.a. Poređenje ispitanika prema ishodu lečenja nakon 6 meseci praćenja	101
4.5.b. Poređenje ispitanika prema ishodu lečenja nakon 12 meseci praćenja	104
4.5.c. Poređenje ispitanika prema ishodu lečenja nakon 24 meseca praćenja.....	106
4.6. FAKTORI KOJI UTIČU NA ISHOD LEČENJA ISPITANIKA	109
4.6.a. Korelacija ishoda lečenja nakon 6 meseci praćenja svih ispitanika sa ispitivanim parametrima	109
4.6.b. Korelacija ishoda lečenja nakon 12 meseci praćenja svih ispitanika sa ispitivanim parametrima	110
4.6.c. Korelacija ishoda lečenja nakon 24 meseca praćenja svih ispitanika sa ispitivanim parametrima	111
4.7. MORFOMETRIJSKA ANALIZA GLOMERULA	112
4.7.a. Morfometrijska analiza glomerula svih ispitanika	112
4.7.b. Morfometrijska analiza glomerula ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom.....	113
4.7.c. Morfometrijska analiza glomerula ispitanika sa IgA nefropatijom.....	118
4.7.d. Morfometrijska analiza glomerula ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom	124
4.7.e. Morfometrijska analiza glomerula ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom.....	128
4.8. FRAKTALNA ANALIZA GLOMERULA SVIH ISPITANIKA	131
5. DISKUSIJA	134
6. ZAKLJUČCI.....	151
7. LITERATURA	153

1. UVOD

1.a. GOJAZNOST

1.a.1. EPIDEMIOLOGIJA GOJAZNOSTI

Gojaznost je hronično oboljenje koje se karakteriše povećanjem masne mase tela, u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i razvoja niza komplikacija. U odraslih osoba gojaznost je definisana indeksom telesne mase (*BMI, prema engl. body*) $> 30\text{kg/m}^2$ (1). Tabela 1 prikazuje definiciju gojaznosti na osnovu vrednosti indeksa telesne mase. Gojazne osobe imaju veliki rizik za razvoj sleep apnea sindroma, hiperlipidemije, hipertenzije, koronarne vaskularne bolesti, insulinske rezistencije i dijabetesa. Gojaznost i tip 2 dijabetes melitusa (T2DM), objedinjeni u termin označen kao *DIABESITY*, su vodeći uzroci hronične bubrežne slabosti (HBS) (2,3,4).

Procenat prekomerno uhranjenih i gojaznih između 1978. i 2013.god. širom sveta kretala se između 28.8% i 36,9 % kod muškaraca i od 29,8% do 38 % kod žena (5). U SAD prevalenca gojaznih u uzrastu 20-74 godina je više nego udvostručena, od 15 % do 35% u periodu od 2011. do 2012. god. Pretpostavlja se da će do 2030. god. više od 50 % Amerikanaca biti gojazno (6). U 2016.god. više od 1.9 biliona odraslih osoba je bilo prekomerno uhranjeno. Od toga 650 miliona su bili gojazni. Preko 340 miliona dece i adolescenata uzrasta od 5- 19 godina su bili prekomerno uhranjeni ili gojazni u 2016.god (7). Po poslednjim istraživanjima u Srbiji svaki peti stanovnik ili 21.2% populacije je gojazno, još 35% građana je prekomerno gojazno. Samo 40% osoba ima normalnu telesnu težinu u odnosu na visinu, dok je 3.2% populacije neuhranjeno (8). Podaci su uznemiravajući s obzirom na činjenicu da se gojaznost može sprečiti.

Tabela 1 Definicija gojaznosti na osnovu indeksa telesne mase (BMI)- preuzeto od D' Agati V i sar. (9)

Normalna telesna težina	BMI 18.5- 24.9 kg/m ²
Prekomerna uhranjenost	BMI 25- 29.9 kg/m ²
Gojaznost	BMI ≥ 30 kg/ m ²
Gojaznost prvog stepena	BMI 30- 34.9 kg/m ²
Gojaznost drugog stepena	BMI 35- 39.9 kg/m ²
Gojaznost trećeg stepena	BMI ≥ 40 kg/m ²

1.a.2. GOJAZNOŠĆU USLOVLJENA GLOMERULOPATIJA

U toku poslednje dve decenije zapažen je zanimljiv paralelni porast prevalencije kako gojaznosti tako i terminalne bubrežne slabosti (TBS), te se postavilo pitanje koja je uloga prekomerne telesne težine u nastanku i/ ili progresiji bubrežnog oštećenja. Danas je jasno da gojaznost ne samo da povećava rizik od ubrzane progresije već postojeće bubrežne bolesti, već da može i da dovede do posebnog entiteta nazvanog – gojaznošću uslovljena glomerulopatija (GUG) koju karakterišu proteinurija, glomerulomegalija, progresivna glomeruloskleroza i smanjenje jačine glomerulske filtracije (JGF) (1,9). Srećom, neće sve gojazne osobe imati i bubrežnu bolest, pa su tako opsežne metaanalize ukazale da je populacioni atributivni rizik (PAR) za nastanak bubrežne bolesti u gojaznih osoba u SAD 33,1% (muškarci 24,2%, žene 33,9%), a u industrijalizovanim zemljama 24% (muškarci 16,5%, žene 26,3%). Zapaža se da ženski pol ima značajno veći rizik nego muški (10).

Povezanost između masivne gojaznosti i proteinurije nefrotskog ranga prvi put je opisana 1974.god (11). Učestalost GUG je povećana u Evropi, Americi i Aziji u poslednjih 30 godina. Retrospektivna studija rađena na Kolumbija Univerzitetu beleži povećanje GUG od 0,2% u periodu od 1986. do 1990. god. do 2,0% od 1996 – 2000.god. (12) i 2,7% u periodu od 2001. do 2015.god (*D' Agati neobjavljeni podaci*).

1.a.2.a. Predisponirajući faktori za razvoj gojaznošću uslovljene glomerulopatije

Predisponirajući faktori rizika za razvoj bubrežnog oštećenja u gojaznih osoba prikazani su u tabeli 2 (13).

A. Tip gojaznosti Pre desetak godina u Framingamskoj studiji (14) pokazana je povezanost između visceralne gojaznosti i kardiovaskularne bolesti, a godinu dana kasnije iz iste studije objavljena je i povezanost sa hroničnom bubrežnom slabošću (HBS) (15). Dobro je poznato da se adipociti različite anatomske lokacije (visceralne ili supkutane) razlikuju i po funkciji i po značaju u nastanku kardiovaskularnog oštećenja, a isto tako i HBS.

B. Komponente metaboličkog sindroma Sve komponente metaboličkog sindroma za koje se okrivljuje gojaznost mogu uzrokovati ili pogoršati već postojeću bubrežnu bolest. Pre 2 godine je grupa autora iz Japana pokazala da kod gojaznih osoba bez metaboličkog sindroma ne postoji udruženost sa HBS (16).

C. Stanja i komplikacije povezane sa gojaznošću Noćna hipoksemija uzrokovana sleep apneja sindromom, kao jedna od najčešćih komplikacija gojaznosti, je netradicionalni faktor rizika za razvoj hipertenzije i HBS. Patofiziološko objašnjenje leži u činjenici da je kod ovih bolesnika skoro uvek prisutna i plućna hipertenzija, kao i povećan dotok u desnu komoru. On povećava venski pritisak u bubrezima i dovodi do intrarenalne venske kongestije, aktiviranja renin-angiotenzin aldosteron sistema (RAAS) i povećane reapsorpcije soli (17).

D. Smanjen broj nefrona Nefrogeneza započinje u devetoj nedelji gestacije i završava se od 34. do 36. nedelje. Posle rođenja se broj nefrona ne povećava pa se zaključuje da na varijabilnost u njihovom broju utiču intrauterini faktori, prevremeni porođaj kao i telesna težina na rođenju (18). Razvoj HBS i ubrzana progresija hronične slabosti bubrega, koja vodi do terminalne, povezana je sa smanjenim brojem nefrona na rođenju, a kod gojaznih osoba kod kojih se razvija GUG u patohistološkoj slici dominira smanjena gustina glomerula u odnosu na kontrolu (19).

E. Redukcija mase nefrona Pretpostavlja se da u osoba sa unilateralnom nefrektomijom ili agenezijom bubrega, odnosno u uslovima velikog smanjenja mase nefrona, gojaznost participira u razvoju bubrežnog oštećenja. Nesrazmera između telesne mase i mase nefrona dovodi do kompenzatornog uvećanja glomerula i ožiljavanja, što može dovesti do daljeg smanjenja nefronske mase i nastanka *circulus viciosus* kompenzatornog oštećenja glomerula (20).

F. Hronične bubrežne bolesti i starenje Takođe u osnovi progresije hroničnih bubrežnih bolesti leži smanjena masa nefrona koja je nastala kao posledica određene bolesti, tako da gojaznost dodatno ubrzava progresiju HBS ka TBS. Američka grupa autora je pokazala da kod bolesnika sa IgA nefropatijom BMI >25 kg/m² povećava rizik za progresiju bolesti (21). Sa druge strane autori iz Španije su pokazali da je smanjenje telesne mase povezano sa smanjenjem proteinurije u bolesnika sa proteinuričnom nefropatijom (22).

Dokazano je da se tokom starenja od 18. do 70. godine života gubi 4500 glomerula/ god/ bubreg. Ovaj proces dovodi do smanjenja ukupne mase nefrona, te gojaznost i u starijih osoba doprinosi tom smanjenju. Najnovija ispitivanja su ukazala da se tokom starenja smanjuje i broj podocita, što participira nesrazmeri između smanjenog broja podocita i uvećanja glomerula uslovljeno gojaznošću (23).

Tabela 2 Predisponirajući faktori rizika za razvoj bubrznog oštećenja u gojaznih osoba - preuzeto od Tsuboi N i sar. (13)

A.	Tip gojaznosti - Visceralna gojaznost
B.	Komponente metaboličkog sindroma - Poremećena tolerancija glukoze - Hipertenzija - Dislipidemija
C.	Stanja i komplikacije povezane sa gojaznošću - Sleep apnea sindrom - Plućna hipertenzija - Nealkoholna masna jetra
D.	Smanjen broj nefrona - Smanjena telesna težina na rođenju - Intrauterini smanjen usporen rast ploda - Prevremeni porođaj
E.	Smanjenje mase nefrona - Kongenitalne anomalije bubrega i urinarnog trakta - Nefrektomija
F.	Progresivan gubitak funkcionalnih nefrona - Hronična bubrežna bolest bilo koje etiologije - Starenje

1.a.2.b. Patogeneza gojaznošću uslovljene glomerulopatije

Glomerulska hiperfiltracija se kod bolesnika sa gojaznošću uslovljenom glomerulopatijom prvi put u literaturi spominje pre 40 godina (9). Studije *Chagnaca i sar.* (24,25), *Brocher- Mortensena i sar.*(26), *Riebsteina i sar.*(27), *Scagliona i sar.*(28), *Anastasia i sar.* (29), *Peclija i sar.* (30), *Wuerznera i sar.*(31) i *Deiberta i sar.*(32) su istraživale bubrežnu hemodinamiku i procenjivale JGF kod gojaznih osobe sa očuvanom funkcijom bubrega i kod GUG bolesnika. Studija *Brocher- Mortensena i sar.*(26) nije prijavila podatke o proteinuriji i albuminuriji, a neke od studija su uključile ispitanike sa mikroalbuminurijom (24,25,27,28,31). Kako nisu urađene biopsije bubrega ovih ispitanika, ne može se isključiti mogućnost da su neki od ispitanika sa mikroalbuminurijom imali GUG. Osim studije *Scagliona i sar.*(28) i *Anastasia i sar.* (29), sve ostale studije (24,25,26,27,30,31,32) su pokazale da je JGF, ne korigovana za veličinu tela, bila veća za 12-61% kod gojaznih ispitanika u poređenju sa negojaznim.

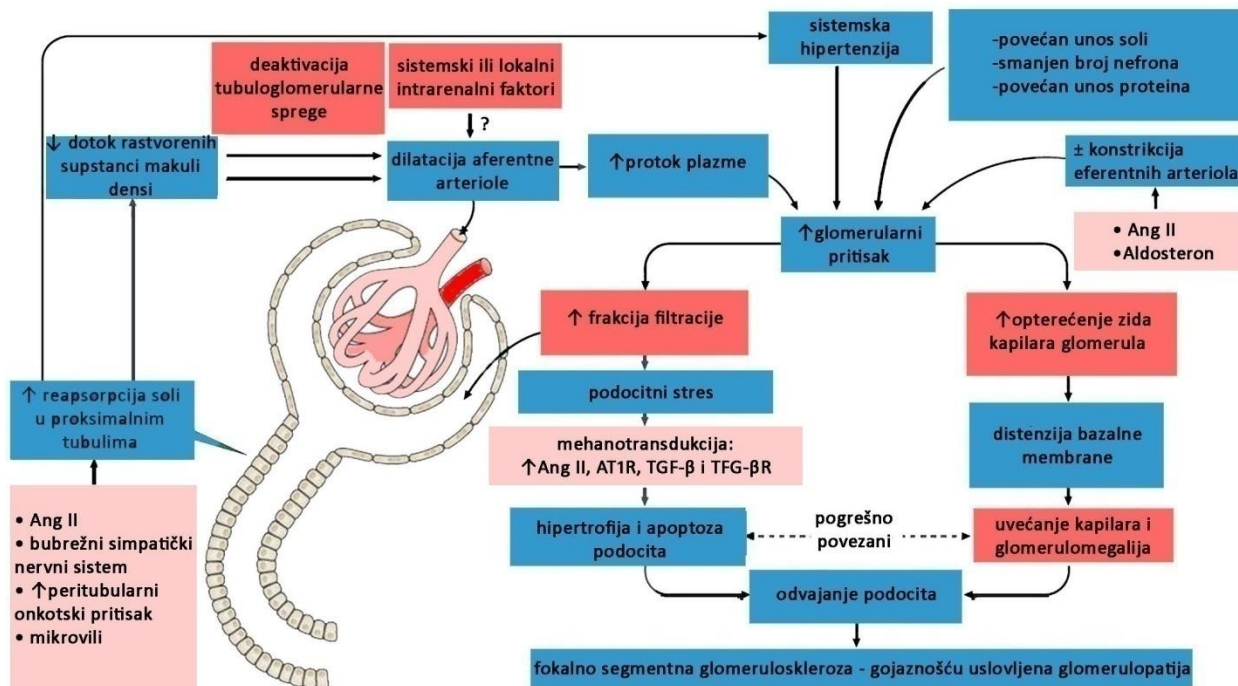
Takođe, ove studije su ispitivale i protok plazme kroz bubrežni kod gojaznih i negojaznih ispitanika (24,25, 27-35). Studije *Chagnaca i sar.* (24,25), *Riebsteina i sar.*(27), *Peclija i sar.* (30), *Wuerznera i sar.* (31), *Deiberta i sar.* (32), *Portera i sar.* (34) i *Reisina i sar.* (35) su pokazale porast protoka plazme kroz bubrežni za 9-33% kod gojaznih ispitanika. Studije *Anastasia i sar.* (29) i *Ahmeda i sar.*(33) nisu pokazale razliku u protoku plazme kroz bubrežni između gojaznih i negojaznih ispitanika, dok je studija *Scagliona i sar.* (28) pokazala smanjenje protoka plazme kroz bubrežni u gojaznih ispitanika. U studiji *Chagnaca i sar.*(24,25) i *Wuerznera i sar.* (31) frakcija filtracije, definisana kao odnos JGF i protoka plazme kroz bubrežni, bila je 9-29% veća kod gojaznih nego kod negojaznih ispitanika, dok studija *Riebsteina i sar.* (27) nije pokazala razliku u frakciji filtracije između dve ispitivane grupe bolesnika.

Činjenica da se protok plazme kroz bubrežni u manjoj meri povećava u odnosu na JGF, kao odgovor na gojaznost, podrazumeva vazodilataciju koja uglavnom ili isključivo zahvata aferentnu arteriolu. Kako se transkapilarna hidrostatska razlika pritisaka i koeficijent ultrafiltracije ne mogu izmeriti kod ljudi, promene ovih varijabli kod gojaznih pacijenata se mogu odrediti merenjem JGF, određivanjem protoka plazme kroz bubrežni frakcionim urinarnim izlučivanjem nakon intravenski aplikovanog neutralnog dekstrana (24). Analiza ovih podataka, korišćenjem teorijskog modela dekstranskog transporta kroz heteroporoznu membranu, pokazala je da je glavni faktor koji dovodi do povećanja JGF kod gojaznih povećanje transkapilarne

hidrostatske razlike pritisaka. Renalna vazodilatacija i povećana transkapilarna hidrostatska razlika pritisaka kod gojaznih ukazuju da sistemska hipertenzija može doprineti patogenezi hiperfiltracije kao posledica prekomernog prenosa povećanog arterijskog pritiska na kapilare glomerula dilatacijom aferentne arteriole, dovodeći do povećanja transkapilarnog pritiska i JGF (24).

A. Tubulska reapsorpcija natrijuma U gojaznih osoba filtrirano opterećenje natrijuma je povećano srazmerno stepenu hiperfiltracije. Stoga, neophodno je sprečiti povećanu reapsorpciju soli duž nefrona smanjenjem volumena. Međutim, u gojaznih so se reapsorbuje do viška. BMI i obim struka su nezavisni prediktori reapsorpcije natrijuma na nivou proksimalnih tubula (36), a ova reapsorpcija je povećana u gojaznih (25,37). Podaci iz eksperimentalnih studija *Bickela i sar.* (38) i *Shaha i sar.* (39) pokazuju da povećana reapsorpcija natrijuma kod gojaznih može biti rezultat povećanog aktivnog transporta natrijuma duž nefrona.

B. Glomerulska hiperfiltracija Postoje dve hipoteze kojima se mogu objasniti promene u bubrezima povezane sa prekomernom telesnom težinom (slika 1). Klasični koncept je primarna hemodinamska hipoteza, u kojoj je primarni događaj vazodilatacija aferentne arteriole koja dovodi do glomerulske hiperfiltracije (40). Drugi predloženi mehanizam je tubulocentrična hipoteza (41-43) u kojoj je primarni događaj povećana reapsorpcija soli i vode na nivou proksimalnih tubula, dovodeći do smanjene isporuke makuli densi, deaktivaciji tubuloglomerularne povratne sprege, preglomerulskoj vazodilataciji i posledičnoj glomerulskoj hiperfiltraciji.



Slika 1 Hemodinamske promene u gojaznih -modifikovano po D' Agati VD i sar. (142)

Legenda: Ang II- angiotenzin II, AT1R- angiotenzin 1 receptor, TGF- β transformišući faktor rasta β , TGF- β R- receptor transformišućeg faktora rasta β

C. Hormonska i neurohormonska aktivacija U gojaznih osoba renin-angiotenzin aldosteron sistem je prekomerno aktivan. Ovo se objašnjava kapacitetom masnih ćelija da sintetišu komponente renin-angiotenzin aldosteron sistema (44). Prekomerna aktivacija renin- angiotenzin aldosteron sistema može biti uključena u patogenezu hiperfiltracije. Prvo, angiotenzin II i aldosteron, vazokonstriktori arteriola glomerula, imaju veći uticaj na eferentnu nego na aferentnu arteriolu, dovodeći do povećanja transkapilarnog hidrostatskog pritiska i JGF (45,46). Drugo, angiotenzin II povećava proksimalnu reapsorpciju natrijuma, stimulacijom luminalnog Na⁺ -H⁺ izmjenjivača i bazolateralne Na⁺ -K⁺ -ATPaze, i distalno, aktivacijom epitelnog Na⁺ kanala (ENaC) (47). Angiotenzin II takođe može direktno aktivirati receptor za mineralokortikoid dovodeći do povećane reapsorpcije natrijuma. Prekomerna aktivacija renin-angiotenzin aldosteron sistema može dovesti do prekomerne reapsorpcije natrijuma odnosno hipertenzije i hiperfiltracije (48).

U gojaznih osoba bubrežni simpatički nervni sistem je takođe prekomerno aktivan dovodeći do zadržavanja natrijuma (49). Tri faktora, povezana sa gojaznošću, aktiviraju bubrežni simpatički nervni sistem: leptin, nizak nivo adiponektina i opstruktivna sleep apnea. Cirkulišući nivoi leptina su povećani u gojaznih i aktiviraju bubrežni simpatički nervni sistem dovodeći do zadržavanja natrijuma i hipertenziji (50). U skladu sa ovim uzrokom miševi, koji su imali deficijenciju receptora za leptin, kada su postali gojazni nisu razvili hipertenziju (51), pa čak i ekstremno gojazni pacijenti sa mutacijama receptora za leptin, kojom dolazi do gubitka funkcije, imaju nizak krvni pritisak (52). Niski nivoi adiponektina u gojaznih mogu takođe aktivirati bubrežni simpatički nervni sistem i dovesti do zadržavanja soli (53). Opstruktivna sleep apnea je često povezana sa gojaznošću i previše aktivira bubrežni simpatički nervni sistem. Studija *Kinebuchi i sar.* (54) je pokazala da je grupa pacijenata sa srednje teškim i teškim oblikom opstruktivne sleep apnee imala normalnu JGF sa niskim protokom plazme kroz bubrege.

Hiperinsulinemija može imati ulogu u gojaznošću uslovljenoj disfunkciji bubrega. Insulin povećava tubulsku reapsorpciju natrijuma stimulišući aktivnost ENaC na nivou distalnih tubula, a manje na nivou proksimalnih tubula i Henleove petlje zajedno doprinoseći zadržavanju soli kod gojaznih (55).

D. Unos proteina Većina eksperimentalnih studija na humanom i animalnom modelu pokazala je da uobičajni unos proteina može menjati JGF (56,57). Studija *Friedmana i sar.* (58) na gojaznim ispitanicima pokazala je da prelazak na ishranu sa niskim sadržajem proteina na visok sadržaj proteina dovodi do povećanja JGF za samo 5%, što može ukazati da je glomerulska hiperfiltracija uglavnom određena faktorima koji nisu povezani sa unosom namirnica proteinskog porekla.

U gojaznih osoba prevalenca albuminurije je povećana (59). Faktori koji doprinose povećanom izlučivanju albumina su: povećan glomerularni kapilarni pritisak i razlika u transkapilarnom hidrostatskom pritisku, povećana napetost zidova krvnih sudova, uvećanje glomerula i istežanje glomerulskih ćelija. Osim toga, angiotenzin II može direktno uticati na glomerulsku selektivnost (60) nezavisno od filtracionog pritiska. Cirkulišući adiponektin može indukovati albuminuriju direktnom aktivacijom podocita (61).

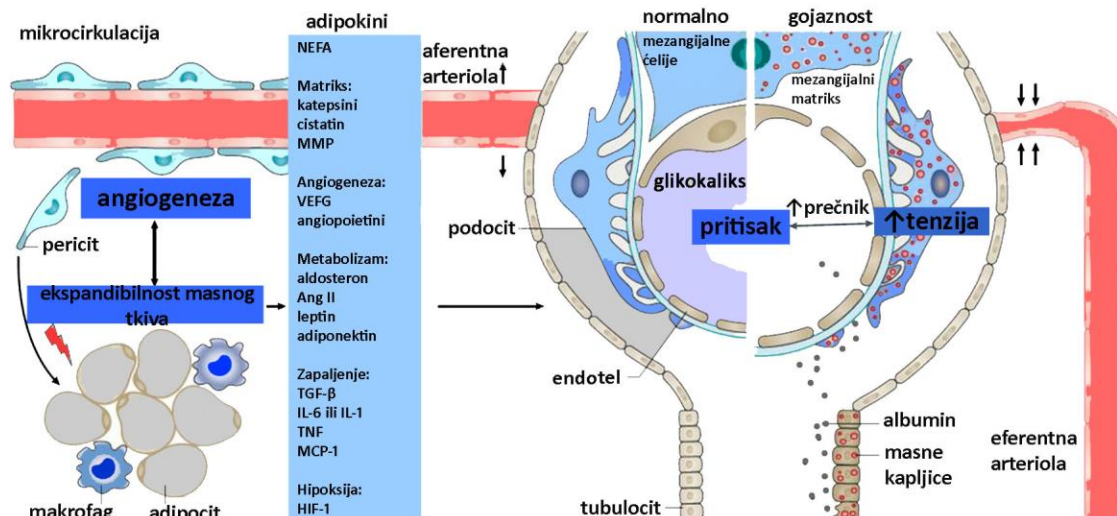
Hiperfiltracija uslovljena gojaznošću je obično povezana sa povećanom frakcijom filtracije. Očekivana posledica je hemokoncentracija postglomerulske cirkulacije i povećanje onkotskog pritiska plazme na nivou peritubularnih kapilara. Kako je jedan od glavnih

determinanti reapsorpcije na nivou proksimalnih tubula gradijent pritiska određen Starlingovim silama, očekuje se da povećani onkotski pritisak stimuliše proksimalnu tubulsku reapsorpciju natrijuma (62,63). *Chagnac i sar.* (25) su svojim istraživanjem pokazali da su gojazni ispitanici sa frakcijom filtracije unutar normalnog opsega imali normalnu proksimalnu reapsorpciju natrijuma, dok su oni sa visokom frakcijom filtracije imali veću proksimalnu reapsorpciju natrijuma.

E.Strukturne posledice Povećan hidrostatski pritisak kapilara glomerula (glomerulska hipertenzija) dovodi do uvećanja bazalne membrane glomerula i glomerulomegalije, kao i povećanja količine ultrafiltrata koja ulazi u prostor Bowmanove kapsule (hiperfiltracija) (64). Hiperfiltracija vrši veliki fluidni stres na podocite, dovodeći do maladaptivne hipertrofije i na kraju odvajanja podocita i globalne glomeruloskleroze. Fluidni stres dovodi do aktivacije medijatora- angiotenzina II, angiotenzin II receptora tipa 1, transformišućeg faktora rasta β (TGF- β), TGF- β receptora i fosfolipaze D, koji bi mogli biti uključeni u hipertrofiju podocita, apoptozu, smanjenje adhezija. Gojazne odrasle osobe sa normoalbuminurijom ili blagim povećanjem izlučivanja albumina povećavaju nivo urinarnog izlučivanja podocitno zavisne mRNK odražavajući ranu fazu oštećenja podocita (65).

Podaci iz studija na animalnom i humanom modelu ukazuju da je kod gojaznih povećana površina glomerula i tubula. Područje Bowmanovog prostora i lumena proksimalnih tubula u gojaznih ispitanika sa većom JGF bili su za 41% i 54% veći nego u negojaznih sa normalnom JGF. S obzirom na visoku JGF kod gojaznih, pretpostavlja se da su glomerulski i tubularni urinarni prostori prošireni zbog dotoka veće količine ultrafiltrata kao posledica glomerulske hiperfiltracije (66)

F. Masno tkivo kao endokrini organ i potencijalna uloga na bubrege Masno tkivo je izvor hormona i hemokina koji se se zovu adipokini. U gojaznih osoba je povećana sekrecija angiogenih i inflamatornih adipokina (angiopoetini, vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), katepsini i cistatin C). Oni mogu dovesti do stromalnog preuređenja, neovaskularizacije i formiranja novih adipocita (slika 2). Povezanost angiogeneze i adipogeneze je komplikovana, poremećena angiogeneza je povezana sa smanjenjem masnog tkiva (67).



Slika 2 Uloga adipokina u nastanku gojaznošću uslovljene glomerulopatije- modifikovano po D' Agati VD i sar. (142)

Legenda: MMP- matriks metaloproteinaze, VEGF- vaskularni endotelni faktor rasta, Ang II- angiotenzin II, TGF- β transformišući faktor rasta β , IL-6- interleukin 6, IL-1- interleukin 1, TNF- faktor tumorske nekroze, MCP-1- monocitni protein hemotakse -1, HIF-1- indukujući faktor hipoksije 1

Parakrina uloga adipokina u adipoznom tkivu može imati značajnu ulogu u bubregu. U eksperimentalnim modelima pokazano je da adipokini stimulišu bubrežne ćelije da se podvrgnu adaptivnim ili maladaptivnim odgovorima suočavajući se sa mehaničkim silama hiperfiltracije. Adipokini kao što su leptin, adiponektin i rezistin utiču na ćelijsku hipertrofiju, ekstracelularni matriks i bubrežnu fibrozu (68), dok angiopoetini i VEGF održavaju integritet endotela pericita (69).

Mezangijalne ćelije su specijalizovani periciti koji regulišu kapilarni protok. Eksperimentalni modeli mesangiolyze i gubitka pericita pokazuju formiranje glomerulske mikroaneurizme i kapilarno baloniranje koje može doprineti glomerulomegaliji (70). Neravnoteža VEGF i angiopoetinama u mezangijumu je povezana sa poremećajem strukture kapilara glomerula in vitro (71). Pokazano je na animalnom modelu svinja da su dijabetes i aterogena dijeta izazvali tortuoznost sistemskih kapilara i istovremeno neravnotežu u renalnim angiopoetinima koji imaju ulogu u nastanku dijabetesne nefropatije (72). Takođe *Kumar i sar.*

(73) su ukazali na moguću ulogu kathepsina S u endotelnoj disfunkciji u humanom i eksperimentalnom modelu dijabetesne nefropatije. Time se pokrenulo pitanje da li cirkulišući kathepsin S iz masnog tkiva može takođe imati ulogu u nastanku dijabetesne nefropatije. Cirkulišući kathepsin B može uticati na funkciju lizozoma na nivou ćelija proksimalnih tubula (74). Pokazano je da u podocitima citosolni kathepsin L proteolizuje: dinamin, sinaptopodin, i CD2-pridruženi protein doprinoseći nastanku sekundarne fokalno segmentne glomeruloskleroze i proteinurije (75). Kako je cistatin C prirodni inhibitor kathepsina, u farmaceutskim kompanijama raste interes za ispitivanjem homeostaze kathepsina i cistatina C u gojaznih i dijabetičara sa HBS.

Abdominalna ili centralna gojaznost, izražena kao obim struka ili odnos struka-kuka, je bolji faktor rizika za razvoj kardiometaboličkog poremećaja nego BMI i jače je povezana sa funkcionalnim oštećenjem bubrega (76). Iako je abdominalno subkutano tkivo glavno za akumulaciju masti, visceralno masno tkivo je veći faktor rizika za razvoj dijabetes melitusa tip 2 i kardiovaskularnih bolesti. Kako se rizik za razvoj HBS povećava sa povećanjem broja kardiovaskularnih faktora rizika, visceralno masno tkivo može biti bolji prediktor HBS nego što su konvencionalne mere gojaznosti (77). U Framingamskoj kohorti, visceralno masno tkivo i abdominalno subkutano tkivo nisu bili nezavisno povezani sa HBS kada je JGF procenjena formulom koja uzima u obzir serumski kreatinin (78), ali i visceralno masno tkivo i abdominalno subkutano tkivo su bili povezani sa HBS kada je JGF procenjena koncentracijom serumskog cistatina C (79).

Povećano oštećenje masnog tkiva i povećana osetljivost visceralnog masnog tkiva na lipolizu može dovesti do preliivanja neesterifikovanih masnih kiselina u cirkulaciju, što vodi taloženju u neadipoznim tkivima: jetri, srcu i bubregu (80). Primer ektopičnih lipida je bolest nealkoholne masne jetre koja doprinosi hepatičnoj insulinskoj rezistenciji, glukoneogenezi i povećanom sistemskom nivou inflamatornih adipokina, kao i nezavisnom riziku za razvoj HBS (81,82).

Vrednost BMI je kod ljudi u korelaciji sa akumulacijom triglicerida u korteksu bubrega. U uzorcima nefrektomije gojaznih ispitanika, lipidi su bili pretežno pronađeni u proksimalnim tubulama i u manjoj meri u glomerulima (83). Ektopični lipidi u bubregu ili „masni bubreg“ mogu predstavljati najvažniji biomarker u GUG. Velike eksperimentalne studije ističu ulogu lipotoksičnosti ili preopterećenje lipidima u GUG.

G. Uticaj ektopičnih lipida na integritet glomerula, albuminuriju i fibrozu Lipidi se nagomilavaju u mezangijskim ćelijama zahvaljujući različitim receptorima i mogu se transformisati u tip penastih ćelija (84). Mezangijska akumulacija lipida preko insulinu sličnog faktora rasta-1 je povezana sa gubitkom kontraktilne funkcije in vitro i može doprineti gubitku integriteta glomerula (85,86). Inflamacija ometa regulaciju povratne sprege LDL-receptora u mezangijskim ćelijama dovodeći do akumulacije lipida (87). Albumini plazme normalno sadrže > 99% cirkulišućih neesterifikovanih masnih kiselina. Pokazalo se da neesterifikovane masne kiseline vezane za albumine indukuju masivnu makropinocitozu u podocitima (88). Ovaj nalaz ukazuje da podociti osete poremećaj glomerularnog integriteta preko neesterifikovanih masnih kiselina. U izraženoj albuminuriji, povećavaju se odnos serumski slobodnih i albumin vezanih neesterifikovanih masnih kiselina kao i koncentracija angiopoetinom uslovljenog proteina 4 u plazmi (89). Angiopoetin uslovljeni protein 4 pogoršava hipertrigliceridemiju inhibicijom lipoprotein lipaze. Pokazano je da neesterifikovane masne kiseline indukuju ekspresiju angiopoetin uslovljenog proteina 4 u podocitima (88) i ovaj protein indukuje proteinuriju na modelu pacova (89). Ovo govori u prilog molekularnoj podlozi tzv. **Morhedove hipoteze** po kojoj istovremena hiperlipidemija i albuminurija, uz akumulaciju lipida, uzrokuje glomeruloskleroza dovodeći do oštećenja bubrega (90).

U proteinuriji nefrotskog ranga, albumin vezane neesterifikovane masne kiseline preuzimaju proksimalne ćelije stvarajući gigante lipidnih kapljica. Tubularno preuzimanje neesterifikovanih masnih kiselina određeno je njihovom koncentracijom u plazmi (bazolateralna strana) i albuminurijom (luminalna strana). Neesterifikovane masne kiseline su glavni izvor visoko energetskeg tubularnog transportnog procesa. Ali, prekomerne neesterifikovane masne kiseline se nakupljaju u lipidne kapljice kao triacilgliceroli. Ovaj višak može ometati normalnu funkciju mitohondrija (91). Poremećaj oksidacije masnih kiselina može dovesti do akumulacije lipida i imati glavnu ulogu u nastanku renalne intersticijske fibroze (92).

H. Insulinska rezistencija i mTOR signalizacija Ektopični lipidi su u boljoj korelaciji sa insulinskom rezistencijom nego sa drugim indeksima gojaznosti: BMI, obimom struka i odnosom struk- kuk (93). *Reven* (94) je prvobitno predložio ćelijsku insulinsku rezistenciju kao jedinstveni koncept nezdrave gojaznosti. To povezuje gojaznost sa kardiovaskularnim faktorima rizika: dislipidemijom, hipertenzijom i dijabetesom. Velike kohortne studije su pokazale da je insulinska rezistencija povezana sa bubrežnom hiperfiltracijom i razvojem HBS (95,96).

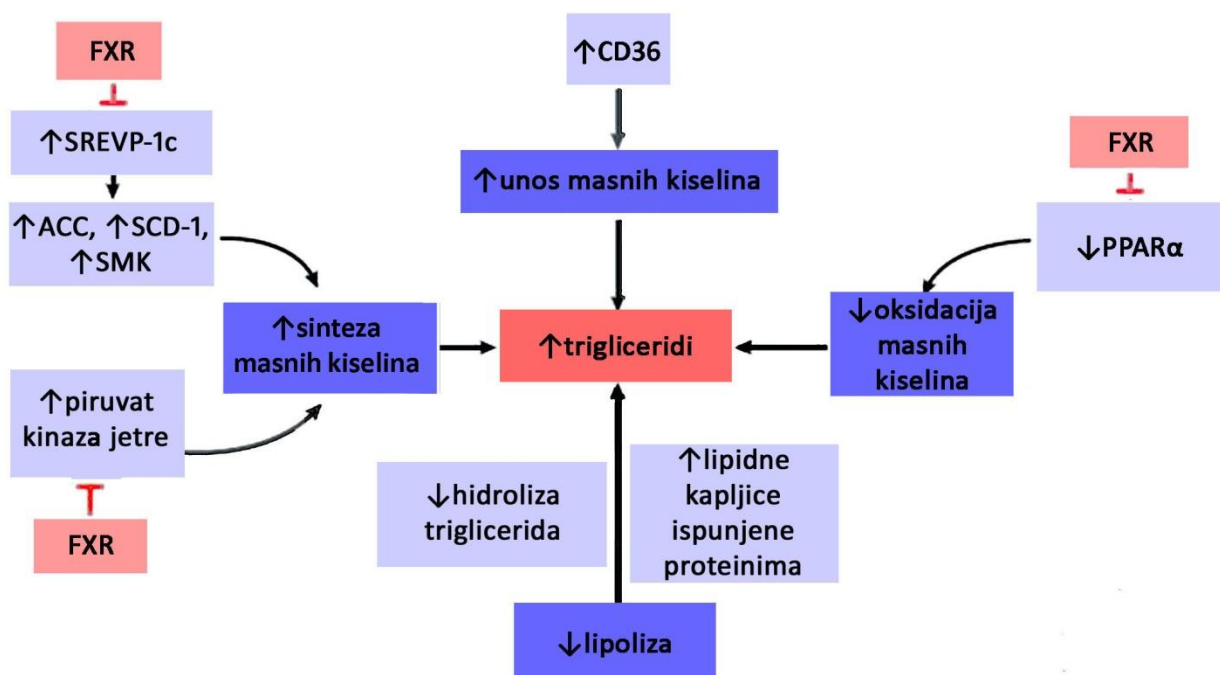
Podociti podstiču insulinske receptore i potencijalno prilagođavaju njihovu morfologiju postprandijalnim promenama intrakapilarnog pritiska i JGF (97). Akumulacija neesterifikovanih masnih kiselina u podocitima je povezana sa insulinskom rezistencijom (98) i apoptozom podocita in vitro (99). Normalan odnos insulin / fosfatidilinositol 3-kinaza (PI3K) / Akt i mTOR signalizacija su kritični za funkciju podocita i njihov opstanak (slika 4). Modeli miševa sa poremećajima u ovim putevima pokazuju karakteristike koje odgovaraju GUG (100-102). Insulin takođe stimuliše produkciju VEGF u podocitima (103). Miševi sa specifičnim insulinskim receptorom podocita razvili su histološke osobine GUG, ali su održavali normalnu koncentraciju glukoze (101). Moguće objašnjenje je da je odsustvo insulinske rezistencije povezano sa mTOR signalizacijom.

Fukuda i sar. (100) su na transgenetskom modelu pacova pokazali da su podociti, kao odgovor na povećanje telesne težine, podložni hipertrofiji na mTOR-zavisni način. Prikaz istraživanja *Cananda i sar.* (102) ukazuje da je signal Akt2, aktiviran od strane mTORC2, bio neophodan za kompenzaciju podocita, nakon redukcije nefrona u modelu miša i za preživljavanje podocita kod ljudi sa HBS.

Kompleksi mTOR (mTORC1 i mTORC2) integrišu različite metaboličke i hormonske signale regulišući glomerulsku homeostazu i adaptivni rast (103). Insulinska signalizacija može stimulisati mTORC1 i nishodno puteve lipogeneze (preko PPAR γ i sterol regulatornog elementa-vezujućeg proteina-1c (SREVP-1c)), angiogeneze (preko VEGF) i rast ćelija (preko S6 kinaza i 4E-vezujućeg proteina 1). Stimulacija mTORC2 može dovesti do remodelovanja aktina, preživljavanja ćelija (preko forkhead kutijskog proteina O1) i reapsorpcije natrijuma (preko serin / treonin-protein kinaze Sgk1). Dijabetesna nefropatija je povezana sa povećanom aktivnošću mTOR signalizacije (104). Međutim, doprinos ovog puta signalizacije nije procenjivan u GUG.

Insulinska signalizacija takođe ima važnu ulogu u proksimalnim tubulskim ćelijama. Insulin smanjuje glukoneogenezu u bubregu slično njegovom efektu u jetri (105). Akumulacija lipida u proksimalnim tubulskim ćelijama može dovesti do bubrežne glukoneogeneze povećanjem koncentracije acetil-koenzima A (106). Smatra se da u T2DM bubreg doprinosi hiperglikemiji (107).

I. Poremećaj lipidnog metabolizma Poremećaj metabolizma lipida, triglicerida i akumulacija estara holesterola se povećavaju u bubregu GUG bolesnika (4). Povećana akumulacija triglicerida može nastati kao rezultat povećane sinteze masnih kiselina, povećanjem preko CD36, ili smanjenom oksidacijom masnih kiselina (slika 3). SREVP-1c je glavni regulator sinteze masnih kiselina i triglicerida (108,109,110). U indukovanom animalnom modelu gojaznosti, miševa na visoko kaloričnoj ishrani, ekspresija i aktivacija SREVP-1c dovode do povećane akumulacije lipida u bubregu (111,112,113). Studija *Suna i sar.* (111) je pokazala direktnu ulogu SREVP-1c u akumulaciji lipida u bubrezima i razvoju bolesti bubrega. Povećana bubrežna ekspresija SREBP-1c dovodi do proteinurije, mezangijske ekspanzije i povećanja inflamacije, oksidativnog stresa i ekspresije faktora rasta fibrocita.



Slika 3 Metabolizam masnih kiselina i triglicerida u gojaznošću uslovljenoj glomerulopatiji
-modifikovano po D' Agati VD i sar. (142)

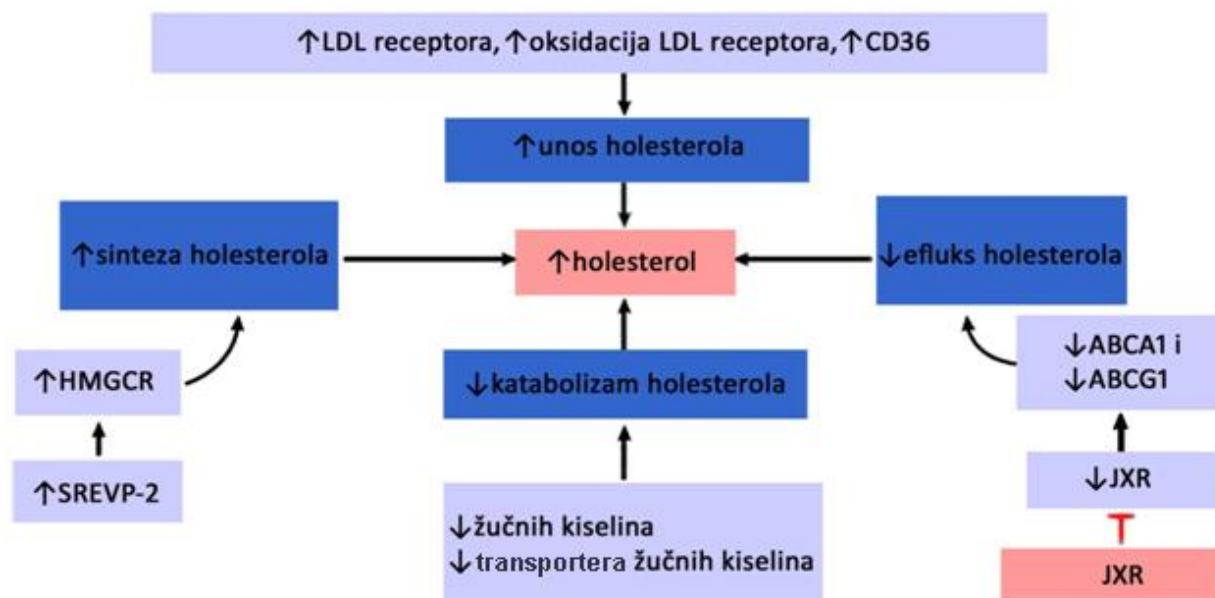
Legenda: SREVP-1c- sterol regulatorni element-vezujućeg proteina-1c, ACC- acetil koenzim A karboksilaza, SCD-1- sterol koenzim A desaturaza- 1, SMK- sinteza masnih kiselina, FXR- farnesoid X-aktivirani receptor

Povećana aktivacija SREVP-1c dovodi do povećane ekspresije proinflamatornih citokina, od kojih neki aktiviraju i sam molekul SREVP-1c (faktor tumorske nekroze (TNF), interleukin-1 β (IL-1 β) i interferon- γ) dovodeći do stvaranja potencijalnog *circulus viciosus*. Pored visoke koncentracije glukoze, zasićene masne kiseline, oksidisani fosfolipidi, nekoliko vazoaktivnih hormona i profibrotski faktori rasta, uključujući angiotenzin II, indukuju regulaciju SREVP-1c (114,115,116) koji ima ulogu u TGF- β signalizaciji (117). Pokazano je da agonisti farnesoid X-aktiviranog receptora i agonisti vitamin D receptora inhibišu ekspresiju SREVP-1c, akumulaciju lipida, inflamaciju i fibrozu u animalnom modelu gojaznosti (118,119,120).

U biopsijama bubrega GUG pacijenata i dijabetičara pokazana je smanjena ekspresija PPAR α kao i glavnih enzima koji posreduju u oksidaciji masnih kiselina (20,121). PPAR α agonista fenofibrata sprečava razvoj bolesti bubrega kod miševa na visoko kaloričnoj ishrani (122), dijabetesnih db/db miševa (123) i u Zucker dijabetesnim debelim pacovima (124). Pored toga, nekoliko velikih studija uključujući DAIS, FIELD, sub studije FIELD i ACCORD (125-130) pokazuju da fibrati smanjuju progresiju albuminurije, i uprkos početnom prolaznom smanjenju JGF, ovi agensi mogu smanjiti gubitak bubrežne funkcije u dugoročnom periodu.

Takođe, lečenje metforminom povećava oksidaciju masnih kiselina i sprečava razvoj oštećenja bubrega izazvanog visoko kaloričnom ishranom (131). Tretman sa selektivnim G-proteinom i agonistom receptora 1 žučnih kiselina (TGR5) povećava mitohondrijalnu oksidaciju beta masnih kiselina i sprečava akumulaciju lipida i razvoj bolesti bubrega kod gojaznošću uslovljenih miševa na visoko kaloričnoj ishrani i db/db miševa (132).

Povećana akumulacija holesterola može nastati kao rezultat povećane sinteze holesterola, povećanog unosa ili smanjenog efluksa holesterola (slika 4). SREVP-2 je glavni regulator sinteze holesterola i metabolizma holesterola (108,109,110). Studije sa gojaznim miševima na visoko kaloričnoj ishrani pokazale su da su povećana ekspresija i aktivnost SREVP-2 povezani sa povećanom sintezom i akumulacijom holesterola kao i sa razvojem bolesti bubrega (112,113,133,134). U gojaznosti, u dijabetesu i kod starih osoba povećana je ekspresija SREVP-2, u prisustvu povećanog intracelularnog holesterola, ukazujući na prekid fizioloških mehanizama povratne sprege.



Slika 4 Metabolizam holesterola u gojaznošću uslovljenoj glomerulopatiji - modificovano po D' Agati VD i sar.(142)

Legenda: HMGCR- 3- hidroksi 3-metilglutaril koenzim A reduktaza, SREVP-2- sterol regulatorni element-vezujućeg proteina 2, ABCA1 i ABCG1- ATP-vezujuća subfamilija tip 1, JXR- jetrin X receptor

Predmet daljeg istraživanja postali su molekuli inhibitori SREVP-2. Studija *Jianga i sar.* (113) je pokazala da kod gojaznošću uslovljenih miševa, na visoko kaloričnoj ishrani, terapija agonistom receptora vitamina D smanjuje ekspresiju i aktivnost SREVP-2 u bubregu, sprečava akumulaciju holesterola i poboljšava bubrežnu funkciju. Osim toga, studije *Huanga i sar.* (135) i *Zhenga i sar.* (136) su dokazale da angiotenzin 1-7 smanjuje inflamaciju i oštećenje bubrega u gojaznošću uslovljenih miševa na visoko kaloričnoj ishrani putem regulacije SCAP-SREBP-2-LDL receptorskog puta. Takođe, upotreba statina u gojaznošću uslovljenih miševa na visoko kaloričnoj ishrani, smanjuje akumulaciju lipida u proksimalnim tubulima i hipertrofiju glomerula, povećava ekspresiju podocita i smanjuje ekspresiju dezmina (137).

Alternativni pristup ograničavanja akumulacije holesterola je povećanje efluksa holesterola. Nuklearni receptor jetrin X receptor (JXR) ima glavnu ulogu u efluksu holesterola, smanjuje inflamaciju i sprečava razvoj ateroskleroze (138-140). Takođe, JXR indukuje efluks

holesterola u bubrežne ćelije (141). Ekspresija JXR i ciljnih enzima koji regulišu efluks holesterola (ATP-vezujuća subfamilija tip 1 - ABCA1 i ABCG1) smanjeni su u uzorcima biopsije bubrega pacijenata sa T2DM i GUG (142) i na animalnom modelu dijabetesa (143). Iako uzrok smanjene ekspresije JXR, u prisustvu visokog ćelijskog holesterola, još uvek u potpunosti nije dovoljno jasan, pokazano je da lipopolisaharidi, TNF i IL-1 β smanjuju ekspresiju JXR u ćelijama bubrega (144). Lečenjem dijabetesnih miševa sa agonistima JXR smanjuje se akumulacija holesterola, medijatora zapaljenja i sprečava progresija bubrežne bolesti (145). Takođe, aktivacija JXR ima dodatno dejstvo u bubregu smanjenu aktivaciju renina (146).

1.a.2.c. Patohistološke karakteristike gojaznošću uslovljene glomerulopatije

A. Glomerulomegalija i fokalno segmentna glomeruloskleroza Fokalno segmentna glomeruloskleroza je definisana kao segmentna konsolidacija glomerula okružena extracelularnim matriksom i/ ili hijalinom dovodeći do kapilarne obliteracije. U GUG segmentna skleroza tipično zahvata hipertrofisane glomerule i to najčešće perihilarno (u neposrednoj blizini vaskularnog pola glomerula) (147). U studiji *Kabhama i D' Agatija* (12) na Kolumbija Univerzitetu pronađene su isključivo perihilarne lezije u 19% GUG biopsija, a kombinacija perihilarnih i perifernih lezija u 81%. Procenat glomerula koji su zahvaćeni segmentnom sklerozom izgleda da je bio manji u GUG (3- 50%, u proseku 12%) nego u primarnoj fokalno segmentnoj glomerulosklerozi (u proseku 39%), ukazujući je GUG slabija forma fokalno segmentne glomeruloskleroze. U Kineskoj kohortnoj studiji GUG pacijenata 6% glomerula je bilo sa razvijenom fokalno segmentnom glomerulosklerozom (148).

Od pet histoloških formi FSGF (klasična, pehilarna, celularna, vršna, kolapsna) GUG podrazumeva perihilarnu formu. Ova predilekciona perihilarna skleroza može da reflektuje veći ultrafiltracioni pritisak (razlika između hidrostatskog pritiska kapilara glomerula i onkotskog pritiska) na nivou aferentnog i eferentnog kraja kapilara. Ova razlika je verovatno veća pod uslovima povećane filtracije i posledične dilatacije aferentne arteriole (149). U GUG biopsijama se mogu naći povećan dijametar lumena aferentne arteriole i kapilara glomerula. Kako postoji uvećanje glomerula, gustina podocita se smanjuje. Smanjena gustina podocita može biti posledica adaptivnog hipertrofičnog odgovora u vidu glomerulomegalije i stalnog pražnjenja podocita koje još nije dostiglo prag za razvoj segmentne skleroze (150).

U eksperimentalnim GUG modelima, npr. Fišerov model pacova, volumen glomerula se povećava eksponencijalno sa telesnom težinom. Takođe, volumen podocita se povećava u direktnoj korelaciji sa telesnom težinom, u skladu sa adaptivnom hipertrofijom podocita, ali u nižem stepenu nego što je povećanje volumena glomerula, ukazujući na neslaganje između ova dva parametra (100). Kako podociti ne mogu da proliferišu i njihova sposobnost hipertrofije je ograničena, mehanički pritisak na ove ćelije može dovesti do još veće tenzije i istezanja usled uvećanja glomerula, dovodeći do tačke prekida. Pojedinačni podociti ne uspevaju, odvoje se dovodeći do lokalizovane denudacije bazalne membrane glomerula, adhezije Bowmanove kapsule i posledično razvojem segmentne skleroze (151). U Fišerovom modelu pacova proteinurija i glomeruloskleroza su linearno povezane sa povećanjem telesne težine koje se može ubrzati unilateralnom nefrektomijom, što dalje kompenzatorno stimuliše povećanje filtracije (100).

Pored povećanog volumena glomerula u GUG biopsijama je verifikovana smanjena gustina glomerula u poređenju sa uzorcima biopsija negojaznih donora bubrega i pacijentima sa glomerulonefritisima (151).

Približno 50% GUG pacijenata ima blage dijabetesne promene uprkost nedostatku kliničkog dokaza intolerancije na glukozu. Ove promene uključuju fokalno ili difuzno povećanje mezangijuma i zgušnjavanje glomerularne bazalne membrane, vidljivo svetlosnom ili elektronskom mikroskopijom, podsećajući na blagu dijabetesnu glomeruloskleroza. Pored toga, fokalne intracelularne lipidne vakuole se mogu akumulirati u mezangijskim ćelijama, što je potvrđeno Oil Red bojenjem (9). Ovi morfološki nalazi su u skladu sa transkripcijskim profilima mikrodisekcije GUG glomerula, ukazujući na zajedničke molekularne puteve u GUG i dijabetesnoj glomerulosklerozi (118). Tubularna atrofija i/ ili intersticijska fibroza (srednje veličine 1.26 na skali od 0-3) i ateroskleroza (prosečne veličine 1.42 na skali od 0-3) su zajednička karakteristika. Ali, tubulointersticijski ožiljci i inflamacija su mnogo manje izraženi nego u primarnoj fokalno segmentnoj glomerulosklerozi (9).

B. Imunoflorescentna i elektronska mikroskopija U GUG biopsijama imunoflorescencija otkriva nespecifične depozite IgM i komplementa C3 u lezijama skleroze i hijalinoze. Međutim, u mezangijumu koji predstavlja u svim glomerulonefritisima mesto taloženja imunih kompleksa se ne vide. Elektronsko mikroskopskom analizom u podocitima, koji se nalaze iznad područja skleroze glomerularnog klubeta, se mogu identifikovati reapsorbovane kapljice koje sadrže

albumine, Ig G i Ig A. Fokalne lipidne vakuole mogu se takođe nakupljati u citoplazmi mezangijskih ćelija i epitelnih ćelija proksimalnih tubula (9).

Dijagnostički korisna karakteristika GUG je prisustvo relativno blagog oštećenja nožica podocita u poređenju sa primarnom fokalno segmentnom glomeruloskleroza (40% u GUG prema 75% u primarnoj fokalno segmentnoj glomerulosklerozi). U nekim GUG biopsijama može biti čak 25% uprkost tome što je proteinurija nefrotskog ranga. U tom pogledu GUG podseća na druge adaptivne forme fokalno segmentne glomeruloskleroze (152), npr. one koje se javljaju kod pacijenata nakon unilateralne nefrektomije ili veoma niskom telesnom težinom na rođenju (153). Takođe, širina nožica podocita je veća u primarnoj fokalno segmentnoj glomerulosklerozi. Ova razlika verovatno odražava osnovne mehanizme povrede podocita. U primarnoj fokalno segmentnoj glomerulosklerozi cirkuliše 'faktor propustljivosti' koji teoretski utiče na sve podocite ravnomerno, uzrokujući poremećaj i toksičnost podocita. U adaptivnoj vrsti fokalno segmentne glomeruloskleroze oštećenje podocita je heterogenije i manje ozbiljno, što odražava različite faze adaptacije glomerula (147). Animalni model GUG pokazuje pretežno intaktne procese na nivou nožica sa izuzetkom denudacije podocita u fokusu ireverzibilnog podocitnog stresa (100). Ćelijsko- ćelijska propagacija tokom oštećenja podocita, koja odgovara inicijalnom žarištu deplecije podocita, može biti posredovana prekidom signala pro- preživljavanja preko nefrina ili povećanjem stimulišućih noksi (tenzioni stres i angiotenzin II). Širenje polja podocitnog stresa može uticati na proširenje segmentne lezije dovodeći do globalne skleroze (154).

Gojaznost je faktor rizika za razvoj i progresiju HBS kod svih oboljenja bubrega uključujući i GUG. Razvoj GUG ne sprečava pojavu drugih bolesti bubrega. Tako se GUG pridružena glomerulomegalija i fokalno segmentna glomeruloskleroza mogu pojaviti na već postojeću Ig A nefropatiju (21). Gojaznost je nezavistan faktor rizika za TBS. U velikoj istorijskoj kohortnoj studiju, koja je koristila bazu podataka *Kaiser Permanent*, korigovani relativni rizik za TBS bio je 1.87 kod ekstremno gojaznih, 3.57 kod gojaznih klase 1, 6.12 kod gojaznih klase 2 i 7.07 kod gojaznih klase 3 u poređenju sa osobama sa normalnim BMI (155). Ovi podaci ukazuju da su gojaznost i GUG bitni u progresiji HBS različite etiologije. To je potvrdila i klinička praksa. Među 620 pacijenata sa T2DM, kojima je rađena biopsija bubrega na Kolumbija Univerzitetu 33% je imalo samo dijabetesnu nefropatiju, 27% dijabetesnu nefropatiju i neku nedijabetesnu bolest, a 36% je imalo samo nedijabetesnu bubrežnu bolest. Kod većine

dijabetesnih pacijenata (87%) sa promenama fokalno segmentne glomeruloskleroze ove promene se mogu pripisati GUG (9).

1.a.2.d. Subkliničke promene na bubregu

Španska studija, koja je obuhvatila 95 ekstremno gojaznih ispitanika (srednji BMI 53.6 kg/m², normalna funkcija bubrega, prosečno trajanje gojaznosti 20 godina), pokazala je da je 39(41%) ispitanika imalo mikroalbuminuriju i 4 (4%) albuminuriju (300- 500 mg dnevno). Patološki nalaz je pokazao glomerulomegaliju u 38% i fokalno segmentnu glomeruloskleroza kod samo 5% ispitanika. Svetlosno mikroskopski je identifikovana mezangijska skleroza kod 60%, blaga tubularna atrofija i intersticijska fibroza u 11% i arterioskleroza u 40% u prehirurškim uzorcima biopsije (156). Elektronska mikroskopija je potvrdila blagu mezangijsku skleroza, retke paramezangijske hijaline depozite glomerularne bazalne membrane u većini protokolarnih biopsija od 13 ekstremno gojaznih pacijenata (BMI > 50 kg/m²) bez proteinurije koji su bili podvrgnuti *Rux en Y* by pass operacijom (157). Ovi nalazi potvrđuju hipotezu da je GUG kao 'vrh ledenog brega' i da kod mnogih pacijenata sa ekstremnom gojaznošću, i bez klinički dokazane bolesti bubrega, već postoje blage bubrežne patološke promene. Neophodno je dalje prospektivno praćenje da bi se utvrdilo da li su pacijenti sa mikroalbuminurijom u povećanom riziku za razvoj GUG, analogno povećanom riziku od dijabetesne nefropatije kod pacijenata sa dijabetesom i mikroalbuminurijom. Kako se protokolarne biopsije rade samo kod ekstremno gojaznih, malo se zna o subkliničkim karakteristikama bolesti bubrega u klasi 1 ili klasi 2 gojaznih (158).

1.a.2.e. Kliničke karakteristike gojaznošću uslovljene glomerulopatije

Indikacije za biopsiju kod gojaznih osoba sa proteinurijom variraju široko među zemljama i centrima. Prava incidenca GUG je nepoznata. U GUG ne moraju postojati uvek bubrežne manifestacije bolesti (156), a kod gojaznih pacijenata sa T2DM teško je odrediti da li dijabetes ili gojaznost imaju preovlađujuću ulogu u nastanku proteinurije. U odsustvu histološke potvrde, prisustvo perzistentne proteinurije kod gojaznih pacijenata generalno se shvata kao marker GUG, pod uslovom da ne postoji sumnja na druge bolesti bubrega. Opservacione i epidemiološke studije su ukazale da proteinurija (semikvantitativnog stepena 1+ ili više) ili

makroalbuminurija (odnos Alb - sCr >300 mg/g) preovlađuju kod 4- 10 % gojaznih osoba (159-161).

Glavna klinička prezentacija GUG je izolovana proteinurija sa ili bez oštećenja bubrega. Druga karakteristika je hipertenzija (50-70% ispitanika) i dislipidemija (70-80 % ispitanika). Subnefrotska proteinurija je verifikovana kod većine GUG pacijenata, naročito u studijama koje su rađene u Španiji, Kini i Japanu (148,162,163). Proteinurija nenefrotskog ranga se javlja od 10% do 48%. Međutim, razvoj kompletnog nefrotskog sindroma je izrazito redak (0-6%) čak i kod pacijenata sa masivnom proteinurijom. Razlog izostanak kompletnog nefrotskog sindroma (hiperlipidemija, hipoalbuminemija i edemi) u gojaznih bolesnika sa GUG je nepoznat. Sa jedne strane objašnjenje može da bude u razvoju hepatične kompenzacije u sintezi proteina, a sa druge strane manji stepen oštećenja podocita, selektivnost proteinurije i različitoj tubulskoj reapsorpciji filtrovanih proteina i veoma sporom povećanju izlučivanja proteina urinom (162,164). Tabela 3 prikazuje kliničke i patohistološke razlike između GUG i primarne fokalno segmentne glomeruloskleroze (9).

Tabela 3 Kliničke i patohistološke razlike između GUG i primarne FSGS - preuzeto od D' Agati VD i sar. (9)

Karakteristike	GUG	Primarna FSGS
Godine starosti	Odrasle osobe (37-46 god.), ali može kod dece i odraslih individua	Deca i mlađa populacija
Klinička prezentacija	Postepena progresivna proteinurija	Naglo nastala proteinurija sa nefrotskim sindromom
Proteinurija i serumski albumin	<ul style="list-style-type: none"> • Subnefrotska proteinurija (52-92%) • Normalni serumski albumini 	<ul style="list-style-type: none"> • Nefrotska nefrotksa • Hipoalbuminemija
Kompletan nefrotski sindrom*	Retko (<5% pacijenata) čak i kod pacijenata sa masivnom proteinurijom	Najčešće
Klinički tok	<ul style="list-style-type: none"> • Usporena progresija u odnosu na FSGS • Očuvanje bubrega 75% za 5 godina i 50% za 10 godina 	<ul style="list-style-type: none"> • Ubrzana progresija u odnosu na GUG • Očuvanje bubrega 50% za 5 godina i 25% za 10 godina
Glomeruli sa FSGS lezijom	Poneki (12% glomerula)	Učestaliji (39% glomerula)
Vrsta FSGS	Perihilarna vrsta	Tipska, kolapsna vrsta
Glomerulomegalija	100% glomerula	10% glomerula
Prosec na nivou nožica podocita	Najčešće < 50 % površine glomerula	Najčešće > 50 % površine glomerula

*Legenda: * Hipoalbuminemija, hiperlipidemija i edem, FSGS- fokalno segmentna glomeruloskleroza, GUG- gojaznošću uslovljena glomerulopatija.*

1.a.2.f. Kliničko- patološke korelacije

Kod GUG pacijenata potvrđena je korelacija između procenta glomerula sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom i proteinurije ili albuminurije (156,162). Funkcionalno oštećenje bubrega i progresija ka TBS koreliraju sa procentom glomerula kod kojih se razvijaju fokalno segmentna glomeruloskleroza i globalna glomeruloskleroza, kao i sa stepenom tubulointersticijske fibroze i tubularne atrofije (162,163). Takođe, utvrđena je korelacija između BMI i stepena mezangijske proliferacije i hipertrofije podocita kod gojaznih pacijenti bez jasne bolesti bubrega (156), kao i između smanjenog broja podocita (u zavisnosti od stepena glomerulomegalije) i proteinurije kod GUG pacijenata (165). U animalnom modelu gojaznosti unos namirnica niskog kalorijskog indeksa, uz druge terapijske intervencije, dovodi do smanjenja telesne težine (166). Međutim, nema podataka o dejstvu smanjene telesne težine na histološke promene kod GUG pacijenata.

1.a.2.g. Terapija gojaznošću uslovljene glomerulopatije

Blokatori renin- angiotenzin aldosteron sistem (RAAS) i smanjenje telesne težine bilo dijetom ili barijatrijskom hirurgijom su najviše ispitivane antiproteinurične mere u GUG bolesnika (167).

1. Blokatori renin- angiotenzin aldosteron sistema Značajno smanjenje proteinurije u gojaznih osoba, kao i u drugim hroničnim proteinuričnim nefropatijama, blokadom RAAS ima renoprotektivno dejstvo. RAAS blokada je u više retrospektivnih studija dovela kod gojaznih osoba sa proteinurijom ili sa biopsijom dokazanim GUG do smanjenja proteinurije za 30–80% od bazalnih vrednosti (148,162,163,167,168). U post hoc analizi REIN studije je pokazano da je antiproteinurični efekat ramiprila bio značajno veći u gojaznih osoba nego kod onih sa normalnim BMI (169), što navodi na zaključak da su gojazne osobe osetljivije na renoprotektivno dejstvo RAAS blokade nego normalno uhranjene osobe. Na pitanje koji delovi RAAS blokade efikasnije smanjuju proteinuriju u gojaznih osoba Morales i sar. (170) su ukazali da su efikasniji antagonisti aldosterona od ACE inhibitora.

2. Smanjenje telesne težine dijetom Brojne randomizovane-kontrol, kao i ne-randomizovane prospektivne studije, sa ili bez uključivanja osoba sa dijabetesom su ispitivale uticaj

niskokaloričnih dijeta, sa ili bez uključivanja kontrolisane fizičke aktivnosti, na smanjenje proteinurije u gojaznih osoba i većina njih je potvrdila radnu hipotezu (167,171). Međutim, postojale su i značajne razlike između studija u komplijantnosti bolesnika, dužini trajanja, kao i tipu dijeta. Najznačajnije je što je u većini studija veća redukcija telesne težine bila povezana i sa značajnijim padom proteinurije. Tako je u studiji *Moralesa i sar.* (171) pokazano da je gubitak telesne težine za 4% doveo do smanjenja proteinurije za 30% posle 5 meseci hipokalorične ishrane, a kod onih koji su smanjili telesnu težinu za više od 6 do 10% proteinurija je bila niža za više od 60 do 70% u poređenju sa bazalnim vrednostima. Uticaj smanjenja telesne težine farmakološkim sredstvima na proteinuriju nije detaljnije ispitivano kao što je ispitivano sa dijetama. Ali, studija *Tonga i sar.* (172) je pokazala da je terapija orlistatom bez hipokalorične dijeta u trajanju od 6 meseci dovela do smanjenja albuminurije i poboljšanja insulinske rezistencije.

3. Smanjenje telesne težine operacijom U opštoj populaciji barijatrična hirurgija je postala standardna efikasna metoda u smanjivanju telesne težine za 50–60% kod ekstremno gojaznih bolesnika, što doprinosi i smanjenju morbiditeta i mortaliteta. Može se pretpostaviti da će se to smanjenje težine reperkutovati kako na smanjenje proteinurije tako i na poboljšanje JGF, što je i pokazano u pojedinim novijim studijama (173,174). Potrebno je napomenuti da je kod ekstremno gojaznih bolesnika sa HBS barijatrična hirurgija praćena i sa više komplikacija (nefrolitijazom, oksalatnom nefropatijom, akutnom bubrežnom slabošću i posebno gubitkom gustine kosti), ali da učestalost ne prelazi 10% (175,176,177).

U poslednjih godinu dana se sve više govori i o inhibitorima natrijum- glukoznog kotransportera 2 - SGLT 2 inhibitorima (*prema engl. sodium-glucosae cotransporter*) u lečenju dijabetesa, koji ne samo da redukuju telesnu težinu već dovode i do smanjene hiperfiltracije kroz glomerule inhibicijom glomerulsko-tubulske povratne sprege. Inhibicijom SGLT2 receptora u proksimalnim tubulima se smanjuje resorpcija glukoze i natrijuma. To dovodi do njihove povećane isporuke distalnim tubulima što ima za posledicu smanjenje aktivnosti renin-angiotenzin aldosteron sistema i smanjenje hiperfiltracije (167,178,179).

1.b. HRONIČNA BUBREŽNA SLABOST

Hronična bubrežna slabost se definiše oštećenjem bubrega ili smanjenjem jačine glomerulske filtracije ispod 90 ml/ min/1.73 m² koje traje tri i više meseca (180). U razvijenim zemljama i zemljama u tranziciji, na prelazu 20. u 21. vek, najveća smrtnost vezuje se za hronične nezarazne bolesti (u koje se ubraja i hronično oštećenje bubrega) naročito kardiovaskularne i maligne bolesti. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije udeo bolesnika sa hroničnim oštećenjem bubrega na globalnom nivou iznosi 10% što HBS čini jednim od vodećih javno zdravstvenih interesa današnjice (181). Od druge polovine 20. veka beleži se kontinuirani porast incidence bubrežnih bolesti glomerula kao i njihov rastući udeo u prevalenci bolesnika s napredujućim HBS, što se naravno može povezati sa napretkom nefrološke struke i dijagnostike (182).

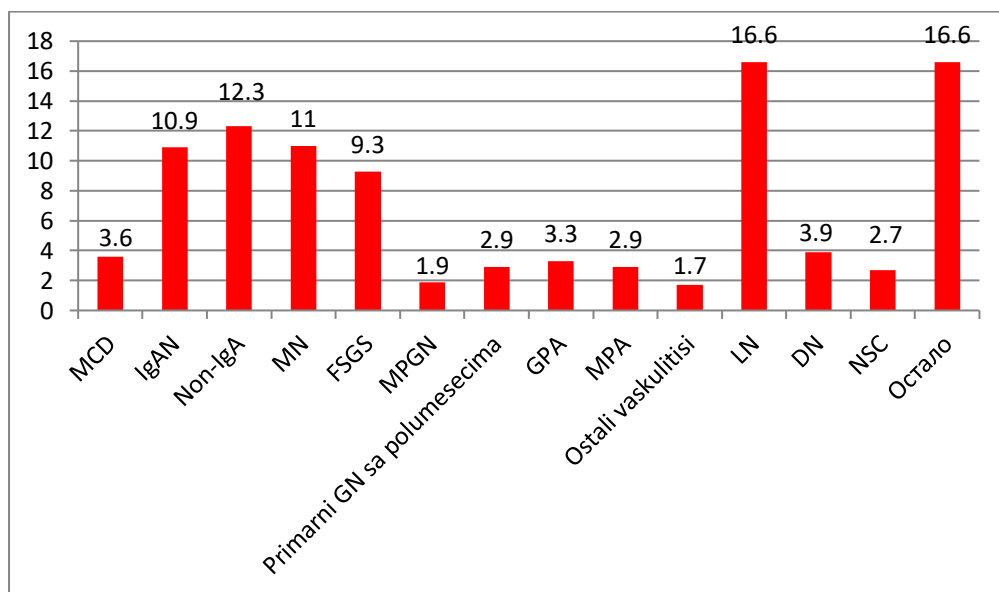
1.b.1. GLOMERULONEFRITISI

Glomerulonefritis se može definisati kao bilateralno zapaljenje imunološke prirode primarno lokalizovano u glomerulima sa sekundarnim zahvatanjem tubulointersticijuma i krvnih sudova (183,184). Javlja se kod dece i odraslih, zahvata osobe svih rasa (183).

Kod odraslih je primarni glomerulonefritis, uz dijabetesnu nefropatiju i vaskularne bolesti bubrega, vodeći uzrok potrebe za dugotrajnom dijalizom, odnosno transplantacijom bubrega (183,185,186). Kod dece je primarni glomerulonefritis najčešći uzrok HBS, ispred pijelonefritisa i naslednih anomalija u razvoju urinarnog sistema (187). Prema najnovijem izveštaju o lečenju dijalizama i transplantaciji u Srbiji za 2015.god. hipertenzija je i dalje vodeći uzrok terminalne insuficijencije bubrega, dok je glomerulonefritis bio drugi po učestalosti. Procenat novih bolesnika sa glomerulonefritisima iznosio je 19, 1% (188).

Incidencija primarnog glomerulonefritisa razlikuje se u odnosu na pol i rasu. Primarni glomerulonefritis češći je kod muškaraca bez obzira na rasnu pripadnost (183). Primarni glomerulonefritis učestaliji je među Američkim crncima i Indijancima nego Američkim belcima (183,189,190). Podaci iz literature pokazuju da su u zapadnim zemljama među primarnim oblicima glomerulonefritisa odrasle populacije najčešći IgA nefropatija, fokalna segmentalna glomeruloskleroza i membranozni glomerulonefritis, a znatno ređi drugi oblici poput bolesti minimalnih promena, membranoproliferativni glomerulonefritis i drugi proliferativni

glomerulonefritis. Fokalna segmentalna glomeruloskleroza i membranozni glomerulonefritis ujedno su i najčešće glomerularne bolesti sa kliničkom slikom nefrotskog sindroma (191). Grafikon 1 prikazuje učestalost patohistoloških dijagnoza u procentima u Srbiji za 2015.god. Učestalost je veoma slična kao i prethodnih godina, pa su tako najčešće dijagnostikovani Ig A nefropatija, non IgA mezangioproliferativni glomerulonefritis, membranozni glomerulonefritis kao i fokalno segmentna glomeruloskleroza (188).



Legenda: MCD-Minimal change disease; IgAN-IgA nephropathia; non-IgAN-Glomerulonephritis mesangioproliferative non-IgA; MN-Glomerulonephritis membranosa; FSGS-Glomerulosclerosis focalis et segmentalis; MPGN- Glomerulonephritis membranoproliferative; GPA-Granulomatosis cum polyangiitis; MPA-Microscopic polyangiitis; LN- Lupus nephritis; DN-Nephropathia diabetic; NSC-Nephrosclerosis; Ostalo – Pyelonephritis chr., Myeloma multiplex, Insuff. renalis terminalis, Alport syndrome, Syndrome hemolytic et uremic, Nephritis tubulointerstitialis, Amyloidosis, Glomerulopathy fibrillaris

Grafikon 1 Učestalost patohistoloških dijagnoza biopsija nativnih bubrega urađenih u Srbiji 2015.god. (188)

1.b.1.a. BOLEST MINIMALNIH PROMENA

1.b.1.a.1. Bolest minimalnih promena- definicija

Bolest minimalnih promena je bolest glomerula sa kliničkom slikom nefrotskog sindroma koji povoljno reaguje na lečenje kortikosteroidima (192). Značajne strukturne promena glomerula nisu prisutne. Naziva se još i steroid senzitivni nefrotski sindrom ili idiopatski nefrotski sindrom, mada 5% bolesnika slabo ili ne reaguje na datu terapiju (193). Godišnja učestalost iznosi 20 do 40 novoobolelih na milion dece mlađe od 16 godina, dva obolela na milion odraslih. Bolest minimalnih promena se nalazi u 80 % slučajeva primarnog nefrotskog sindroma, dok se kod odraslih javlja u 15- 20 % (192).

1.b.1.a.2. Bolest minimalnih promena- patogeneza

Primarni ili idiopatski oblik bolesti minimalnih promena je najviše zastupljen. Bolest minimalnih promena nije nasledna bolest. Međutim, opisana je povećana učestalost određenih HLA-a lokusa (HLA- DR3, HLA- DR4, HLA- DR7, HLA B 8, HLA B12, HLA DQ2) (192). *Shalhoub* (194) je 1974.god. postavio hipotezu da je bolest minimalnih promena posledica poremećaja ćelijske imunosti sa poremećenom ekspanzijom klona T limfocita koji oslobađa citokine delujući toksično na glomerularnu bazalnu membranu (GBM) i dovodeći do njene povećane propustljivosti sa posledičnom proteinurijom. U prilog ovoj hipotezi govore: 1) odsutnost imunskih depozita i komplementa u tkivu bubrega, za razliku od većine drugih bolesti glomerula, 2) odgovor na kortikosteroide koji suprimira ćelijsku imunost, 3) remisija bolesti kod infekcije boginjama, 4) povezanost sa Hodgkinovom bolešću, limfomom, timom, 5) pojava bolesti nakon virusnih respiratornih infekcija, alergijske reakcije na ubod insekta, primene nekih lekova npr. nesteroidnih antiinflamatornih lekova ili ampicilina (192,195,196).

Nakon pojave *Shalhoubove* hipoteze opisan je veliki broj poremećaja ćelijske i humoralne imunosti. Međutim, teško je reći da li su one značajne u patogenezi bolesti ili su samo posledica nefrotskog stanja ili primarnog događaja koji je doveo do nefrotskog sindroma (197,198,199). Kako su reakcija preosetljivosti odnosno proliferativni odgovor limfocita na mitogene sniženi, može se zaključiti da je ćelijska imunost suprimirana. Relaps bolesti se karakteriše sniženim IgG1 i Ig G2, nema promena u Ig3 i IgG4, dok je Ig M normalan ili povišen, a Ig E izrazito povišen.

Brojni citokini, hemopeksin i angiopoetin like 4, solubilni faktori koje stvaraju aktivirani T limfociti, mogu menjati propustljivost za proteine (198,200,201). Studije *Pavenstädt i sar.* (202), *Shimada i sar.* (203) i *Elija i sar.* (204) su pokazale da u akutnoj fazi bolesti minimalnih promena u T limfocita bolesnika postoji povišena aktivacija nuklearnih transkripcijskih faktora (NF- κ B, protoonkogen c-*maf*) i disregulacija transkripcije gena za citokine sa predominantno Th 2 citokinskim profilom. *Audard i sar.* (205) su pokazali da je relaps bolesti često povezan sa indukcijom L selektina i proteina vezanih za sazrevanje T limfocita. To govori u prilog postojećoj disregulaciji u timusu. U relapsu bolesti minimalnih promena broj CD34+ ćelija je dva puta povećan, broj NK ćelija je takođe povišen, dok je broj CD19+ ćelija snižen. To upućuje da je bolest minimalnih promena autoimuna bolest koja pogađa podocyte (206).

Bolest minimalnih promena ima specifične kliničke karakteristike i brzu pojavu relapsa bolesti nakon virusne ili bakterijske infekcije. Dakle u nastanku bolesti ulogu ima i reakcija prirodne imunosti koja se odigrava unutar nekoliko sati nakon infekcije oslanjajući se na prepoznavanje produkata mikroorganizama pomoću specifičnih receptora, toll- like receptora, na antigen prezentujućim ćelijama, makrofagima, neutrofilima, epitelnim i endotelnim ćelijama (207).

Prema tradicionalnom shvatanju, glomerularna bazalna membrana je primarno mesto oštećenja, a gubitak nožica podocita je posledica proteinurije. Osnovni poremećaj bio je gubitak elektrostatičke filtracijske barijere, tj. gubitak negativnog naboja GBM, što dovodi do pojačanog transglomerularnog prolaska cirkulišućih polikatjona (proteina seruma) koji bi u normalnim okolnostima bili odbijeni od negativno nabijenih komponenti glomerularne kapilarne membrane - sijaloglikoproteina (192).

Dalja istraživanja etiopatogeneze bolesti minimalnih promena, usmerena prema promenama GBM i podocita kao mogućem primarnom uzroku nefrotskog stanja, dovela su do novih saznanja o fiziologiji i patofiziologiji glomerulske filtracije. Podociti leže sa spoljašnje strane glomerularne bazalne membrane. Imaju kompleksnu strukturu sa primarnim i sekundarnim izdancima sve do tzv. nožica koje leže na GBM sa pukotinama između pojedinih nožica premošćenih tzv. pukotinastom membranom. Nožice sadrže kontraktilni dinamički aparat sastavljen od aktina, miozina II, alfa aktinina 4, talina, vikulina i sinaptopodina. Pričvršćene su za GBM pomoću alfa3beta1 integrina i distroglikana. Strukturni elementi pukotinaste membrane (nfrin, podocini i CD2AP) i alfa aktinin-4 citoskeleta kontrolišu diferencijaciju i preživljavanje

podocita, polarnost ćelija i dinamiku citoskeleta. Kalcijumski kanal TRPC6, smešten u lipidima membrane, reguliše mehanosenzitivnost pukotinaste membrane. Laminin β 2, strukturni element GBM, važan je za interakciju podocita i matriksa.

Poremećaj transkripcijskih faktora WT1 i fosfolipaze C11, od kojih zavise razvoj glomerula i podociti, dovodi do dezorganizacije citoskeleta podocita i gubitka nožica podocita. To je jedina morfološka promena u bolesti minimalnih promena. Četiri glavna uzroka gubitka nožica i proteinurije su: 1. interferencija sa kompleksom pukotinaste membrane, 2. interferencija sa GBM ili interakcija između podocita i GBM, 3. interferencija sa aktin- citoskeletom podocita i 4. interferencija sa negativno nabijenom apikalnom membranom podocita tj. neutralizacija negativnog naboja ćelijske površine (208). Podociti imaju receptore za IL- 4, IL- 10, IL- 13, TNF alfa i hemokine. *Garin i sar.* (209) su pokazali povišenu ekspresiju CD80 na podocitima i CD80 u urinu u aktivnoj fazi bolesti minimalnih promena.

Najnovija saznanja govore o mogućoj ulozi epigenetskih procesa u patogenezi bolesti minimalnih promena. Metilacija DNK je jedan od osnovnih epigenetskih mehanizama kojima se reguliše ekspresija gena. Nađeno je da NFR- kB 8 (prema engl. *nuclear factor related to kappa B binding protein*) jako povišen u jezgri u relapsu i upućuje na hipometilaciju DNK, što ukazuje na značaj epigenetskih procesa u patogenezi bolesti minimalnih promena (192).

1.b.1.a.3. Bolest minimalnih promena - patohistološki nalaz

A) Optičkomikroskopski nalaz Glomeruli izgledaju ili nepromenjeni ili se u nekim slučajevima može zapaziti lako umnožavanje mezangijalnog matriksa. S obzirom da se bolest klinički ispoljava nefrotskim sindromom, u lumenu tubula se mogu naći proteinski cilindri. U citoplazmi epitelnih ćelija tubula prisutne su hijaline kapljice i lipidni materijal. U bolesti minimalnih promena nikada se ne nalazi atrofija kanalića (184). U oko 5% slučajeva koji su rezistentni na steroidnu terapiju zapaža se blaga, ređe umerena, mezangijska proliferacija pa je **Bohle A.** (193) ovu formu izdvojio kao posebnu varijantnu ("zell- reiche varijanta"). Postoji retka varijanta minimalnih promena koja se označava kao mezangijska hipercelularnost kod koje se može naći umnožavanje mezangijskih ćelija do 30% (184).

B) Imunoflourescentni nalaz je po pravilu negativan.

C) *Elektronskomikroskopski nalaz* Uvek prisutna promena je fuzija ili slepljivanje prstenastih produžetaka podocita (visceralnih epitelnih ćelija) i gubitak filtracionih pora tako da podociti čitavom citoplazmom naležu na GBM. Podociti su uvećani, u njima se može naći ili gubitak ili umnožavanje organela, vakuolizacija citoplazme sa prisustvom hijalinih i lipidnih kapljica. Na površini podocita okrenutoj urinarnom polu nalaze se brojni mikrovili (promena perzistira duže vreme čak i u toku remisije) (184).

1.b.1.a.4. Bolest minimalnih promena- klinička slika

Bolest minimalnih promena se karakteriše kliničkom slikom nefrotskog sindroma sa generalizovanim edemima. Posebno su izraženi edemi očnih kapaka i skrotuma, a često postoje ascites i pleuralni izlivi. Može se javi i dijareja zbog edema sluznice digestivnog trakta. Bolesnici od tegoba navode zamaranje. Komplikacije su hipovolemijski šok i akutna bubrežna insuficijencija naročito kod starijih bolesnika. Teže komplikacije su tromboembolija i infekcije (192).

U laboratorijskim analizama glavno obeležje je masivna selektivna proteinurija ($> 40 \text{ mg/sat/m}^2$). Ukupni proteini seruma i albumini ($< 20 \text{ g/l}$) su sniženi zbog gubitka urinom i crevom i pojačane razgradnje. Elektroforeza serumskih proteina pokazuje da su, pored albumina, sniženi i γ globulini, dok su $\alpha 1$ globulini normalni, a $\alpha 2$ globulini i β globulini povišeni. Sedimentacija eritrocita je izrazito povišena. Glomerulska filtracija je normalna, tako da su vrednosti serumskog kreatinina u granicama referentnog opsega. Izražena je retencija soli koja se pripisuje hipovolemiji i aktivaciji renin- angiotenzin sistema, a u prilog primarnoj retenciji natrijuma zbog sniženog natriuretičkog odgovora sabirnih tubula na atrijumski natriuretički peptid, pa dolazi do de novo sinteze Na- K- ATP-aze nezavisno od aldosterona (192,210). Zadržavanje soli ne vodi povišenom arterijskom pritisku, već asimetričnoj ekspanziji intersticijuma. Vaskularni volumen ostaje nepromenjen u većine bolesnika. Hiperlipidemija uvek postoji. Ona je posledica hipoproteinemije koja stimuliše sintezu proteina, pa tako i lipoproteina, a takođe smanjene razgradnje lipida zbog smanjene aktivnosti i/ ili gubitka lipoprotein- lipaze urinom (192,210). Bolesnici su skloni tromboembolijskim komplikacijama (tromboza dubokih vena nogu ili karlice, bubrežna venska tromboza, cerebralna tromboembolija). Hiperkoagulabilno stanje nastaje iz više razloga. Usporena je cirkulacija sa hemokoncentracijom u slučajevima kada postoji hipovolemija, postoji trombocitoza, pojačana je spontana agregacija trombocita (gubitak

negativnog površinskog naboja), postoji gubitak antitrombina III urinom, pojačano je stvaranje faktora V i VIII zbog gubitka proteina S mokraćom, povećan je nivo fibinogena. Hiperkoagulabilnom stanju doprinosi i hipertrigliceridemija. Bolesnici su podložni infekcijama (pneumokokne, streptokokne) zbog smanjenog stvaranja IgG, ali i zbog generalizovanih edema i ascitesa koji su idealna podloga za rast bakterija. Faktori B i D alternativnog puta komplementa su često sniženi, verovatno zbog gubitaka urinom, što doprinosi slaboj opsonizaciji bakterija i defektnoj fagocitozi (192,210). Urinom se gubi i vitamin D vezujući protein, što može biti razlog malapsorpcije kalcijuma. Takođe urinom se gube i gvožđe, cink i bakar što dovodi do anemije (192).

1.b.1.a.5. Bolest minimalnih promena- terapija

Lečenje se sastoji od simptomatskog i specifičnog. Cilj simptomatskog lečenja je smanjiti edeme, lečiti infekcije i tromboembolijske komplikacije. Primarno se bolesnicima ukazuje da moraju ograničiti unos soli. Diuretska terapija se primenjuje i obično se kombinuje sa infuzijama albumina (obično se daju kada su serumski albumini $< 15\text{g/l}$ u dozi $0.5\text{-}1\text{g/kg}$ u infuziji tokom 30- 60 min, pola do 1 sat nakon toga diuretik npr. furosemid u dozi od 1mg/kg , može se ponoviti svakih 4- 6 sati). Nakon duge upotrebe bolesnici mogu postati rezistentni na diuretike Henleove petlje, pa se daju diuretici distalnog nefrona, tiazidni diuretici, amilorid (192).

Specifično lečenje podrazumeva kortikosterode kao prvi izbor lekova. Kod odraslih uobičajna doza je 1mg/kg/dan ukupno 16 nedelja. Remisijom se prema definiciji smatra nestanak proteinurije tokom 3 uzastopna dana. Bolesnici koji ne reaguju na terapiju u prvih 8 nedelja smatraju se rezistentnim na kortikosteroide. Povratak bolesti je čest. Čestim relapsima smatra se 2 ili više relapsa unutar 6 meseci po inicijalnom odgovoru ili 4 ili više relapsa u bilo kom 12 mesečnom razdoblju (211).

Kod bolesnika sa čestim recidivima razvija se steroidna toksičnost ili postanu zavisni od kortikosteroida. Tada se primenjuju citotoksični lekovi. Najčešće se daju ciklofosfamid i hlorambucil, a u novije vreme i ciklosporin A. Kada se tokom 8 nedelja primenjuju ciklofosfamid ($2\text{-}3\text{mg/kg/dan}$ per os) ili hlorambucil ($0,2\text{mg/kg/dan}$ per os) znatno smanjuju rizik relapsa u bolesnika sa čestim relapsima (211). Nedavno je pokazano da intravenski ciklofosfamid (pulsevi od 500mg/m^2 mesečno tokom 6 meseci) kratkoročno povoljniji i sa manje ozbiljnim infekcija za vreme lečenja od oralno primenjenog ciklofosfamida (192,211).

Ciklosporin je važan lek u bolesnika koji ne reaguju na kortikosteroide, ali imaju znakove njihove toksičnosti. Daje se u dozi od 5 do 6mg/ kg/ dan uz održavanje plazmatske koncentracije od 100 do 200µg/ l, inicijalno lečenje traje dve godine (212). U studiji *Hodson i sar.* (213) su pokazali da azatioprin, mizorbin i intravenski imunoglobulini nisu pokazali učinak na smanjenje rizika za relaps. Rituksimab, monoklonsko antitelo na CD20 B limfocita, može indukovati remisiju kod bolesnika sa čestim relapsima i steroid zavisnim bolesnicima (214).

Preporučuje se i nadoknada kalcijum karbonata (250 -500 mg/ dan) i vitamina D (125-250 i.j./dan). Hipertenzija može biti prisutna na početku bolesti ili se razvija kasnije. Preporučuju se inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) ili kalcijumski antagonisti. Dislipidemija je očekivana u aktivnosti bolesti i najčešće nestaje u remisiji. Tromboembolijske komplikacije se mogu javiti u 40% bolesnika. Terapijske opcije su: heparin, niskomolekularni heparin i oralna primena varfarina (192).

1.b.1.b. FOKALNO SEGMENTNA GLOMERULOSKLEROZA

1.b.1.b.1. Definicija fokalno segmentne glomeruloskleroze

Primarna fokalna segmentna glomeruloskleroza je kliničko patološki entitet koji se karakteriše proteinurijom (najčešće nefrotskom) i pojavom sklerozirajućih lezija koje zahvataju jedan ili više segmenata pojedinih glomerula, uz gubitak nožica podocita (184,215). Poslednjih dvadeset godina incidenca primarne fokalno segmentne glomeruloskleroze je u porastu (182). U SAD fokalno segmentna glomeruloskleroza je uzrok terminalne insuficijencije bubrega kod 5% odraslih i 20% dece. Učestalost bolesti je dva puta veća kod muškaraca nego kod žena. Žene imaju povoljniji tok bolesti i češće postignu kompletnu ili parcijalnu remisiju. U nefrotskom sindromu odraslih bolesnika prevalenca fokalno segmentne glomeruloskleroze iznosi 25% (215). U najnovijem izveštaju o lečenju dijalizama i transplantaciji u Srbiji za 2015.god. 9.3% bolesnika je imalo fokalno segmentnu glomeruloskleroza (188).

1.b.1.b.2. Patogeneza fokalno segmentne glomeruloskleroze

Patogenetski fokalno segmentna glomeruloskleroza se deli na primarnu i sekundarnu fokalno segmentnu glomeruloskleroza. Morfološki razlikujemo 5 tipova fokalno segmentne glomeruloskleroze: 1. klasična, 2. perihilarna, 3.vršna (*prema eng. tip*), 4. celularna i 5. kolapsna. Tabela 4 prikazuje karakteristike ovih pet tipova fokalno segmentne glomeruloskleroze (215).

Tabela 4 Morfološka klasifikacija fokalno segmentne glomeruloskleroze- preuzeto od Galešić K i sar. (215)

Varijanta FSGS-a	Obeležje bolesti	Prognoza
Klasična	najmanje jedan glomerul sa segmentnom sklerozom, isključene ostale četiri varijante	dobra
Perihilarna	perihilarna skleroza i/ ili hijalinoza u >50%zahvaćenih glomerula, isključene celularna i kolapsna varijanta	uglavnom dobra, zavisi od uzroka, često sekundarna
Celularna	najmanje jedan glomerul sa segmentnim endokapilarnim hipercelularitetom, isključena vršna i kolapsna varijanta	loša
Vršna (engl.tip)	najmanje jedan glomerul sa segmentnom lezijom na urinarnom polu glomerula, isključena kolapsna varijanta i perihilarna skleroza	dobra
Kolapsna	najmanje jedan glomerul sa segmentnim ili globalnim kolapsom lumena kapilara i hipertrofijom podocita u području kolapsa	loša

Legenda: FSGS- fokalno segmentna glomeruloskleroza

Sekundarna fokalno segmentna glomeruloskleroza povezana je sa bubrežnim i drugim bolestima (190). Nasledna fokalno segmentna glomeruloskleroza prenosi se autozomno dominantno ili autozomno recesivno. Fokalno segmentna glomeruloskleroza može nastati zbog vezikoureteralnog refluksa ili bubrežne displazije, u gojaznosti, abuzusu heroina, infekciji parvovirusom ili HIV infekciji, u terapiji pamidronatom i interferonom (tabela 5) (215).

Tabela 5 Sekundarna forma fokalno segmentne glomeruloskleroze - preuzeto od Galešić K i sar. (215)

Genetska ili nasledna FSGS	
Virusi : HIV1, parvovirus B19, citomegalovirus, Epstein Barrov virus	
Lekovi : interferon, pamidronat, ciklosporin, takrolimus, litijum, anabolni steroidi	
Heroin	
Adaptivna FSGS	1.patološka stanja sa smanjenom bubrežnom masom: oligomeganefronija, smanjena porođajna masa deteta, refluksna nefropatija, renalna displazija, hirurško smanjenje bubrežne mase, bubrežne bolesti sa smanjenjem broja nefrona
	2.patološka stanja sa urednom bubrežnom masom na početku: debljina, hipertenzija, opstruktivan uropatija, šećerna bolest, membranska nefropatija, IgA nefropatija, Alportov sindrom, anemija srpastih ćelija, starija dob, trnsplantacija, vaskulitis, hronični pijelonefritis, analgetska nefropatija, holesterolska embolija

Sekundarnu fokalno segmentnu glomeruloskleroza karakterišu ređi edemi, odnosno nefrotski sindrom, serumski albumini obično su normalni, holesterol je niži nego u primarnoj fokalno segmentnoj glomerulosklerozi, gubitak nožica podocita je redak. Opšta prognoza je bolja nego u primarnoj fokalno segmentnoj glomerulosklerozi. Najčešći oblik sekundarne fokalno segmentne glomeruloskleroza je gojaznošću uslovljena fokalno segmentna glomeruloskleroza. Zatim sledi fokalno segmentna glomeruloskleroza povezana sa hipertenzivnom nefropatijom i fokalno segmentna glomeruloskleroza zbog smanjenja bubrežne mase (12,191). U poslednjem slučaju glomeruli su hipertrofični (glomerulomegalija), segmentna skleroza je često perihilarna, a nožice podocita najvećim delom ostaju očuvane (12). Hiperinsulinemija stimuliše sintezu faktora rasta: insulinu slični faktori rasta IGF1 i IGF2 koji izazivaju hipertrofiju glomerula. Hiperlipidemija može izazvati glomeruloskleroza zbog toksičnog dejstva na podocite.

Fuzija nožica podocita u sekundarnoj fokalno segmentnoj glomerulosklerozi manje je izražena nego u primarnoj fokalno segmentnoj glomerulosklerozi i zahvata manje od polovine

glomerularnih kapilara. Sekundarna fokalno segmentna glomeruloskleroza obično nastaje zbog povećanja glomerularnog kapilarnog pritiska. Kod gojaznih osoba je povećan protok krvi kroz bubrege i za pola povećana glomerulska filtracija zbog dilatacije aferentne arteriole. Bolesnici sa sekundarnom fokalno segmentnom glomerulosklerozom imaju nefrotsku ili nenefrotsku proteinuriju bez razvoja kompletnog nefrotskog sindroma. Ponekad proteinurija može biti i veća od 3.5 g/ dan (215).

U slučajevima kongenitalnog nefrotskog sindroma fokalno segmentna glomeruloskleroza može nastati kao posledica mutacije gena NPHS 1 na hromozomu 19 odgovornog za sintezu proteina nefrina (216,217). Nefrin je protein u filtracijskoj barijeri, građen od 1241 aminokiseline. Ovaj oblik kongenitalne fokalno segmentne glomeruloskleroze naziva se još i finski tip. Iako najpre opisana u Finskoj, fokalno segmentna glomeruloskleroza finskog tipa može se pojaviti bilo gde u svetu. Fokalno segmentna glomeruloskleroza finskog tipa pojavljuje se in utero, rezistentna je na imunosupresivnu terapiju i uzrokuje smrt u ranom detinjstvu ako se ne izvede transplantacija bubrega. Mutacija gena NPHS 2 odgovorna je za kortikosteroid rezistentni oblik fokalno segmentne glomeruloskleroze. Genetski produkt NPHS 2 je podocin, protein podocita koji ima 383 aminokiselina i deo je filtracijske barijere (219,220). Ovaj oblik se prenosi autozomno recesivno i čini 20-30% naslednih oblika fokalno segmentne glomeruloskleroze. Autozomno dominantni oblik fokalno segmentne glomeruloskleroze nastaje kao posledica mutacija gena ACTN 4 odgovornog za sintezu proteina alfa aktinin-4.

1.b.1.b.3. Patohistološki nalaz fokalno segmentne glomeruloskleroze

A) Optičkomikroskopski nalaz Karakteristična promena je segmentna skleroza pojedinih glomerula koja se u početku bolesti razvija u glomerulima jukstamedularne zone. Najčešće se ove segmentne lezije nalaze uz hilus u glomerulu, ali se mogu naći i periferno, najčešće u delovima glomerula koji su najbliži spoju sa proksimalnim vijugavim kanalićima. Dobro razvijena segmentna sklerozirajuća lezija zahvata lobulus glomerula u kome se zapaža kolaps kapilara, zadebljanje kapilarnog zida i uvećanje mezangijuma što predstavlja posledicu povećane sinteze kolagena tip IV i laminina. Posledica ovakvih promena je parcijalna ili kompletna okluzija kapilarnih lumena u tom lobulusu. U izmenjenom segmentu često se nalaze i depoziti eozinofilnog belančevinastog materijala (hijalin). Unutar kapilarnih lumena mogu se zapaziti penušave ćelije (naročito se često one nalaze u ranim lezijama). Penušave ćelije se takođe često

nalaze u intersticijumu. Svetlosnomikroskopski mogu se zapaziti i promene na visceralnim epitelnim ćelijama koje se nalaze iznad izmenjenih segmenata. Ove ćelije su uvećane, njihova citoplazma je vakuolizirana. Urinarni prostor između njih i parijetalnih ćelija Bowmanove kapsule je veoma sužen. U nekim slučajevima mogu se naći adhezije izmenjenih segmenata i Bowmanove kapsule (184).

Značajna morfološka promena je nalaz atrofije pojedinih grupica kanalića koja je često povezana sa fokusima intersticijske fibroze. Ovaj nalaz atrofije pojedinih grupica kanalića naročito je važan kod u postavljenju dijagnoze kod dece, dok se kod odraslih ovakve promene mogu javiti kao posledica i drugih oboljenja. Odsustvo fokusa tubulske atrofije i intersticijske fibroze dovodi u pitanje dijagnozu fokalno segmentne skleroze. U odmaklim stadijumima obično se nalaze globalno sklerozirani glomeruli i odmakle tubulointersticijske lezije. Ali, u ovakvim slučajevima može se jasno zapaziti iregularni raspored i neujednačenost glomerularnih promena.

B) Imunofluorescentni nalaz Karakterističan nalaz kod fokalno segmentne glomeruloskleroze je prisustvo C3 i IgM u promenjenim segmentima (184).

C) Elektronskomikroskopski nalaz U okviru zahvaćenih segmenata otkrivaju se kapilarni kolaps, umnožavanje materijala GBM, proširenje subendotelnog prostora, proširenje mezangijuma, prisustvo subendotelnih gustih depozita (rane hijaline lezije), a ponekad i povećanje gustine mezangijuma. Unutar kapilarnih lumena ili u mezangijumu mogu se naći penušave ćelije. Promene na visceralnim epitelnim ćelijama nisu ograničene samo na vakuolizaciju njihove citoplazme. Elektronskomikroskopskim ispitivanjem zapaža se da nastaje odvajanje ovih ćelija od GBM tako da se u subepitelnoj zoni nalazi prostor ispunjen svetlim sitno zrnastim materijalom (184).

Razlikujemo 5 morfoloških tipova fokalno segmentne glomeruloskleroze:

1. Klasična ožiljkasta varijanta je najčešća. Karakteriše se segmentnom sklerozom i hijalinozom glomerularnog klubeta u odsustvu imunokompleksa. Za dijagnozu je potrebno isključiti ostala četiri tipa fokalno segmentne glomeruloskleroze.

2. Vršna (engl. tip) varijanta se karakteriše glomerulosklerozom uz priraslice za proksimalni kanalić, koju često prati infiltracija penušavih ćelija (makrofaga). Za dijagnozu je potrebno isključiti perihilarni i kolapsni tip.

3. Perihilarna varijanta se karakteriše perihilarnom sklerozom. Potrebno je isključiti celularnu, vršnu i kolapsnu varijantu. Ovaj oblik je čest u sekundarnom obliku fokalno

segmentne glomeruloskleroze uslovljene gojaznošću, refluksnoj nefropatiji i smanjenom bubrežnom masom.

4. Celularna varijanta karakteriše se segmentnom endokapilarnom hipercelularnošću i intrakapilarnim penušavim histiocitima. Za dijagnozu je potrebno isključiti kolapsnu i vršnu varijantu.

5. Kolapsna (maligna) varijanta obeležena je segmentnim ili globalnim kolapsom glomerula uz hipertrofiju i hiperplaziju podocita. Jedan ovakav glomerul je dovoljan za postavljenje dijagnoze. Kolapsna varijanta klinički se ispoljava masivnom proteinurijom i hipertenzijom, slabim odgovorom na lečenje, brzim tokom i lošom prognozom (215).

1.b.1.b.4. Klinička slika fokalno segmentne glomeruloskleroze

Idiopatski oblik fokalno segmentne glomeruloskleroze se karakteriše razvojem steroid rezistentnog nefrotskog sindroma (više od 70 % bolesnika). Asimptomatska proteinurija se javlja kod manjeg broja bolesnika, vremenom prelazi u nefrotsku proteinuriju. Proteinurija je neselektivna i sadrži albumine i imunoglobuline obično Ig G. Mikrohematurija se javlja kod 40% bolesnika, hipertenzija kod 30-40 % bolesnika, a u 30 % bolesnika razvija se bubrežna slabost. Što je proteinurija veća, brže nastupa hronična bubrežna slabost. Spontana remisija bolesti je izuzetno retka (183,189,215).

U sedimentu urina nalaze se granulirani, masni cilindri i dismorfni eritrociti. Proteinurija je obično nefrotskog ranga, često je masivna i iznosi više od 10 g/ dan. Od ostalih laboratorijskih nalaza mogu se naći hipoproteinemija i hiperlipidemija. Koncentracija komponenti komplementa i serološki testovi su uredni. Zbog teške hipoproteinemije često je snižen intravaskularni volumen i dolazi do porasta vrednosti azotnih materija seruma (215).

1.b.1.b.5. Terapija fokalno segmentne glomeruloskleroze

A. Simptomatsko lečenje Primenuju se diuretici Henleove petlje parenteralno jer je reapsorpcija leka iz digestivnog trakta smanjena zbog edema. Kako bi se pojačao diuretski odgovor mogu se dodati i diuretici distalnog kanalića. Kada je izražen nefrotski sindrom, uz parenteralne diuretike, daju se i infuzije albumina zbog stimulacije diureze.

B. Imunosupresivno lečenje U terapiji primarne fokalno segmentne glomeruloskleroze primenuju se kortikosteroidi u dozi od 1mg/kg/ dan prvih 4- 6 meseci uz kasnije postepeno smanjenje doze (183,189,215). Prema **Pontičeliju i sar.** (220) kompletna remisija bolesti može se postići kod 61% bolesnika ako je lečenje kortikosteroidima trajalo duže od 4 meseca i kod 15% bolesnika ako je lečenje trajalo kraće. Fokalno segmentna glomeruloskleroza rezistentna na kortikosteroide je bolest u kojoj se nefrotski sindrom održava uprkos lečenju kortikosteroidima tokom 4- 6 meseci. Kolapsna i celularna forma fokalno segmentne glomeruloskleroze su obično rezistentne na terapiju. Kompletna remisija označava smanjenje proteinurije na manje od 0.3g/ dan, a parcijalna remisija 0.3- 2.0g/ dan (221). Kod kortikosteroid rezistentnog oblika fokalno segmentne glomeruloskleroze daje se ciklofosfamid u dozi od 2mg/ kg/ dan 2-3 meseca (221,222). Umesto ciklofosfamida može se dati hlorambucil u dozi od 0.1 do 0.2 mg/ kg/ dan 2-3 meseca. Neželjeni efekti ciklofosfamida su: mučnina, povraćanje, oštećenje gonada, hemoragijski cistitis, depresija kostne srži, infekcije i moguća pojava leukemije. U ponovljenim relapsima i u bolesnika koji su rezistentni na kortikosteroide daje se, uz male doze kortikosteroida, i ciklosporin u dozi od 3-5 mg/ kg/ dan podeljen u dve doze. Tako se postiže nakon 26 nedelja remisija bolesti u 70% bolesnika (223). Ciklosporin se daje 4-6 meseci, a bolesnici obično odgovore na terapiju u prva dva meseca. Nakon prekida lečenja ili smanjenja doze ciklosporina, česti su relapsi bolesti (224). Neželjeni efekti upotrebe ciklosporina su: nefrotoksičnost (lek ne treba davati bolesnicima koji već imaju povišene vrednosti azotnih materija seruma, odnosno u nalazu biopsije bubrega imaju izraženju intersticijsku fibrozu), hipertrihoza, hiperplazija desni, gastrointestinalni simptomi i hipertenzija.

Bolesnicima sa proteinurijom većom od 1g/ dan se daju ACEI ili blokatori angiotenzina II jer smanjuju proteinuriju i sprečavaju bubrežno oštećenje. U bolesnika sa proteinurijom se izbegavaju dihidropiridinski blokatori kalcijuma, osim lerkanidipina, jer povećavaju proteinuriju,

dok verapamil smanjuje proteinuriju. U lečenju kortikosteroid rezistentnih oblika mogu biti korisne i soli mikofenolne kiseline (215).

Kod bolesnika rezistentnih na ciklosporin može biti povoljna terapija takrolimusom uz kortikosteroide šest meseci (225). Ako postoji anamnestički podatak o pozitivnoj porodičnoj anamnezi za fokalno segmentnu glomerulosklerozu, pre započinjanja imunosupresivne terapije, treba sprovesti genetsko ispitivanje radi isključenja autozomno recesivnog ili autozomno dominantnog oblika bolesti. Većina naslednih oblika fokalno segmentne glomeruloskleroze ne reaguje povoljno na imunosupresivno lečenje (215).

1.b.1.b.6. Prognoza fokalno segmentne glomeruloskleroze

Koncentracija serumskog kreatinina na početku bolesti, stepen proteinurije, stepen intersticijske fibroze odnosno histološki oblik bolesti i odgovor na lečenje su važni u prognozi fokalno segmentne glomeruloskleroze. Proteinurija nefrotskog ranga veća od 3,5g/ dan udružena je sa lošom prognozom i nakon 6-8 godina kod 50% bolesnika se razvije terminalna bubrežna slabost. Masivna proteinurija, preko 10g/ dan, ima još nepovoljniji tok i kod većine bolesnika za tri godine nastupi terminalni stadijum hronične bubrežne slabosti. Bolesnici koji u patohistološkom nalazu biopsije bubrega imaju više od 20 % intersticijske fibroze imaju lošiju prognozu u poređenju sa onima sa manjim procentom fibroze. Kolapsni oblik bolesti ima mnogo lošiju prognozu od klasične forme. Najbolju prognozu ima vršni oblik fokalno segmentne glomeruloskleroze (147,215).

1.b.1.c. IgA NEFROPATIJA

1.b.1.c.1. Definicija IgA nefropatije

IgA nefropatija je glomerulonefritis nepoznate etiologije koji se karakteriše odlaganjem IgA u mezangijumu bubrega uz vrlo različit patohistološki nalaz. *Berger i Hinglais* su prvi put 1968.god. opisali izolovani oblik glomerulonefritisa, obeležen difuznim mezangijskim depozitima IgA, i nazvali su ga IgA nefropatija. Ovaj primarni oblik kasnije je nazvan *Bergerovom bolešću* (226). Pored primarnog oblika IgA nefropatije, postoji i sekundarna forma bolesti u kojoj postoji dominantno odlaganje IgA u bubrežnom mezangijumu sa kliničkim znakovima bubrežne bolesti ili bez njih. Uzroci sekundarne IgA nefropatije mogu biti: Henoch-

Schönleinova purpura, infekcija HIV, toksoplazmoza, ankilozirajući spondilitis, celijakija, Kronova bolest i Reiterov sindrom (227).

IgA nefropatija je najčešći primarni glomerulonefritis sa prosečnom incidencom 25 na milion stanovnika godišnje. Bolest se najčeće javlja između desete i tridesete godine života, češća je kod muškaraca nego kod žena, višestruko češća kod belaca i Azijata nego kod crnaca (226). U najnovijem izveštaju o lečenju dijalizama i transplantaciji u Srbiji za 2015.god. biopsijom bubrega je kod 10.9% bolesnika potvrđena dijagnoza IgA nefropatije (188).

1.b.1.c.2. Patogeneza IgA nefropatije

Osnovni poremećaj se sastoji u poremećenoj strukturi molekula IgA. U bolesnika sa IgA nefropatijom proces glikolizacije je insuficijentan jer je smanjena aktivnost enzima β 1, 3-galaktozil- transferaze koji je odgovoran za vezivanje galaktoze na N acetil- galaktozamin (228,229). U krvi bolesnika nalazi se aberantno glikolizirani IgA1 u većoj koncentraciji nego kod zdravih osoba ili u osoba sa drugim bolestima glomerula. Za razvoj bolesti potrebna je sinteza antitela za galaktoza- deficijentne IgA1, stvaranje cirkulišućih imunokompleksa antitela IgA1, odlaganje i taloženje tih imunokompleksa u mezangijumu, čime započinje oštećenje glomerula (228). Stvaranje galaktoza- deficijentnih IgA1 događa se u populaciji B limfocita / plazma ćelija, ali ne zna se da li je reč o sintezi u kostnoj srži ili u limfnom tkivu sluznice respiratornog i gastrointestinalnog trakta.

Pojavi bolesti prethodi infekcija gornjih respiratornih puteva. Utvrđena je povećana sekrecija IgA1 u faringealnom i nazalnom sekretu. Slični imunološki poremećaji se nalaze i u kostnoj srži bolesnika sa IgA nefropatijom (230). Nalazi se povećan broj plazma ćelija koje stvaraju IgA1. Sintaza IgA1 povećana je nakon stimulacije npr. virusom influence. *Ghavi i sar* (231) su otkrili mogući genski lokus na hromozomu 22, 22q12.2 vezan za povećanu sklonost pojavi IgA nefropatije. Drugi faktor patogeneze bolesti je stvaranje antiglikanskih autoantitela klase IgG ili IgA1, specifična za galaktozo deficijentne IgA1 (228). Nivo autoantitela koreliše sa visinom proteinurije odnosno bubrežnog oštećenja. Treći faktor u patogenezi bolesti je stvaranje patoloških cirkulišućih imunokompleksa autoantitela i galaktozo deficijentnih IgA1. Stvaranje autoantitela i cirkulišućih imunokompleksa delimično su genetski uslovljeni jer je nađena njihova povezanost sa MHC genskim lokusima na hromozomu 6p21 (231). Stvoreni imunokompleksi su preveliki da uđu u Disseov jetrin prostor i vežu se za asijaloglikoproteinski

receptor na hepatocitima što predstavlja normalan mehanizam kojim se IgA inače uklanja iz cirkulacije. Zbog toga imunokompleksi zaostaju u cirkulaciji i dolaze do kapilara glomerula koji su okruženi mezangijumom. Budući da su fenestre kapilara glomerula veće od imunokompleksa, oni prolaze kroz zid kapilara i dolaze u kontakt sa mezangijskim ćelijama. Nije u potpunosti poznato šta određuje ulazak cirkulišućih imunokompleksa u mezangijum. Ali, verovatno su važni veličina i količina imunokompleksa kao i lokalni hemodinamski faktori. Pretpostavlja se da važnu ulogu ima transferinski receptor CD71 na mezangijskim ćelijama koji je odgovoran za vezivanje IgA1 i stvaranje depozita. Transferinski receptor pokazuje veći afinitet za galaktozo deficijentne IgA1 nego za normalne IgA1. Nakon odlaganja imunokompleksa dolazi do aktivacije mezangijskih ćelija. Aktivirane mezangijske ćelije luče upalne citokine i hemokine stimulišući upalnu infiltraciju u intersticijumu. Neki smatraju da se pojedinačni galaktozo-deficijentni IgA1 takođe odlažu u mezangijum, pa se tada za njega vežu cirkulišuća autoantitela i nastaju kompleksi in situ u mezangijumu (226).

1.b.1.c.3. Patohistološki nalaz IgA nefropatije

Osnovna patohistološka karakteristika je nalaz IgA depozita u mezangijumu ili ređe i duž periferne kapilarne mreže. Uz to mogu biti pozitivni IgG i IgM, a često su prisutni depoziti C3. Tom nalazu odgovaraju mezangijski ili paramezangijski gusti depoziti na *elektronskoj mikroskopiji*. Nalaz *svetlosne mikroskopije* je vrlo različit od samo umnožavanja mezangijskih ćelija preko endokapilarne proliferacije do glomerulonefritisa sa polumesecima ili uznapredovalih hroničnih promena, difuzne globalne glomeruloskleroze i intersticijske fibroze i tubularne atrofije visokog stepena (226).

Danas se primenjuje *Oksfordska klasifikacija* IgA nefropatije (232). Ona je pokazala prognostičku značajnost i ne uzima u obzir celokupnu svetlosnomikroskopsku sliku nego pojedine komponente (tabela 6). U patohistološkom nalazu potrebno je sabrati sve navedene promene tzv. *MEST broj*.

Tabela 6 Oksfordska klasifikacija IgA nefropatije- preuzeto od Kuzmanović D, Horvatić I, Galešić K (226)

Mezangijska hipercelularnost (proliferacija) Mo- prisutna u \leq 50% glomerula M1- prisutna u $>$ 50% glomerula
Endokapilarna hipercelularnost (proliferacija) Eo- odsutna E1- prisutna
Segmentna glomeruloskleroza S0- odsutna S1- prisutna
Tubularna atrofija i intersticijska fibroza T0- 0- 25% kore T1- 26- 50% kore T2- $>$ 50 % kore

1.b.1.c.4. Klinička slika IgA nefropatije

U većini slučajeva IgA nefropatija je asimptomatska i otkriva se slučajno. IgA nefropatija se prezentuje hematurijom kod 70- 90% bolesnika, epizodama makrohaturije (40- 50% bolesnika) ili mikrohematurije (30-40% bolesnika). Hematurija se može javiti bez proteinurije ili sa blagom proteinurijom, manjom od 1g/dan. Simptomatska pogoršanja bolesti, epizode makrohaturije sa dizurijom ili bez nje, pojavljuju se vrlo često uz akutne infekcije gornjih disajnih puteva (faringitis, tonzilitis). Ova bolest se često naziva sinfaringitičnim nefritisom. Važno je napraviti diferencijalnu dijagnozu sa postinfektivnim glomerulonefritisom koji može imati sličnu kliničku sliku i nalaz urina, ali se pojavljuje 3 nedelje nakon upale respiratornog puta. Ređe se egzarcerbacije bolesti pojavljuju uz infekcije digestivnog ili urinarnog sistema. U slučaju dizurije, takve epizode se često shvate kao akutni cistitis i leče antibioticima. Takođe bolesnici sa IgA nefropatijom i mikro/ makrohaturijom često budu podvrgnuti invazivnim urološkim ispitivanjima npr. cistoskopijom pre postavljanja dijagnoze jer se često previdi nalaz

proteinurije i dismorfnih eritrocita, koji primarno upućuju na nefrološku bolest, a ne na urološki uzrok hematurije. Epizode makrohaturije pojavljuje se kod mlađih osoba, posebno kod dece. Vrlo retko napadi makrohaturije mogu biti praćeni nastankom akutne bubrežne slabosti zbog opstrukcije eritrocitnim cilindrima u tubulima. Bolest se može ispoljiti akutnom bubrežnom insuficijencijom (9%), nefrotskim sindromom (3-7%) ili brzo progredirajućim nefritičkim sindromom (do 10%) (226). Blage histološke promene prate asimpomatska eritrociturija i proteinurija, a izražene sklerozirajuće promene udružene su sa bubrežnom insuficijencijom i arterijskom hipertenzijom.

U laboratorijskim analizama u 50% bolesnika je povišen serumski IgA. Najčešće je povišen tip IgA1, dok je kod crnaca povišen tip IgA2 (238). U 30 - 70% bolesnika povišen je titar kompleksa IgA- IgA1, a u manjem broju bolesnika povišeni su kompleksi IgG- IgA1. Proteinurija je obično neselektivna, a C3 i C4 komponente komplekta u serumu su uredne. Pojačano izlučivanje interleukina 6 (IL-6) urinom dokazano je kod bolesnika sa IgA nefropatijom. Biopsija kože pokazuje depozite IgA u krvnim sudovima (30- 70% bolesnika) (226).

1.b.1.c.5. Terapija IgA nefropatije

Smernice u terapijskom pristupu se mogu podeliti na simptomatsku (neimunosupresivnu) i imunosupresivnu terapiju. Cilj neimunosupresivne terapije je usporiti progresiju bubrežne bolesti kontrolom krvnog pritiska u bolesnika sa proteinurijom, a podrazumeva primenu ACEI, blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) i riblje ulje (omega 3 masne kiseline). Imunosupresivna terapija uključuje kortikosteroide, ciklofosamid i azatioprin (226).

1. Asimpomatska izolovana mikrohematurija ne zahteva terapiju. Savetuju se samo redovne godišnje kontrole.

2. Bolesnici sa proteinurijom do 0.5 g/ dan sa mikrohematurijom ili bez nje uz normalnu glomerulsku filtraciju ne zahtevaju terapiju. Neophodne su kontrole bolesnika na 6-12 meseci (233).

3. Kod bolesnika sa proteinurijom 0.5- 1.0 g/ dan sa mikrohematurijom ili bez nje i normalnom glomerulskom filtracijom savetuje se primena ACEI ili ARB. Počinje se kao monoterapija, a svrha je smanjiti proteinuriju na manje od 0.5g/ dan i krvni pritisak < 130/ 80 mmHg. Ako se ciljne vrednosti ne postignu monoterapijom, uvodi se kombinovana terapija

ACEI i ARB. Ciljne vrednosti krvnog pritiska bolesnika sa IgA nefropatijom su 130/ 80 mmHg ako je proteinurija < 1g/dan i < 125/ 75 mmHg ako je početna proteinurija > 1g/ dan (233).

4. Savetuje se da bolesnici koji u terapiji primenjuju inhibitore renin-angiotenzin aldosteronskog sistema takođe primaju i riblje ulje. Riblje ulje sadrži omega 3 masne kiseline (polinezasićene masne kiseline, eikozapentanoičnu i dokozaheksanoičnu kiselinu) koje omogućavaju stvaranje prostanglandina i leukotriena smanjujući upalnu reakciju u glomerulu, dovodeći do agregacije trombocita i vazokonstrukcije. Iako postoje kontraverzni podaci o povoljnom dejstvu ribljeg ulja u IgA nefropatiji čini se da je manja terapijska korist ipak moguća (234).

5. Kod bolesnika sa nefrotskim sindromom i smanjenom bubrežnom funkcijom neophodna je primena statine sa primarnim ciljem kardiovaskularne protekcije. Statini takođe usporavaju pad glomerulske filtracije kod bolesnika sa HBS. Ciljne vrednosti LDL holesterola odgovaraju onim kod bolesnika sa koronarnom bolešću.

6. U bolesnika sa progresivnom bolešću (porast kreatinina u plazmi, proteinurija > 1g/ dan nakon maksimalne antiproteinurične terapije, morfološke promene bubrežnog biopтата-proliferativne i nekrotizirajuće) neophodno je lečenje kortikosteroidima:

- **Pozzijev protokol** (235,236)- metilprednizolon 1000 mg i.v. na dan/ 3 dana tokom 1. 3. i 5. meseca, ostale dane tokom 6 meseci nastavlja se pronison oralno 0.5 mg / kg svaki drugi dan (30- 40 mg), a potom se postepeno smanjuje doza leka do ukidanja.

- **Mannov (alternativan) protokol** (237) - umesto pulsne glukokortikoidne terapije preporučuje se pronison 0.8 do 1 mg/ kg/ dan tokom 2 meseca, a nakon toga mesečna redukcija doze za 0.2 mg/ kg/ dan tokom sledeća 4 meseca.

Manno i sar. (237) u prospektivnoj, multicentričnoj, kontrolisanoj studiji ispitivali su da li je primena kortikosteroida u kombinaciji sa ACEI povoljnija u lečenju bolesnika sa IgA nefropatijom nego primena samo ACEI. Rezultati studije u kojoj je 49 bolesnika sa IgA nefropatijom uzimalo ACEI ramipril, a 48 bolesnika ramipril i pronison, pokazali su da je kombinovana terapija povoljnija u sprečavanju progresije bolesti.

7. Kod bolesnika sa inicijalno teškom kliničkom slikom (kreatinin >133 μ mol/ L, pogoršanje tokom monoterapije kortikosteroidima) indikovana je kombinovana terapija pronizona i cikofosfamida (233)

- pronizon 1 mg/ kg/ dan(maks.60- 80 mg) tokom 2-3 meseca, potom sporo smanjivanje doze do doze održavanja 10 mg na dan tokom 1- 2 godine,

- ciklofosamid 1.5mg/ kg na dan tokom 3 meseca, a zatim azatioprin 1.5mg/ kg na dan tokom 1- 2 godine (*Ballardie- Robertsov protokol*).

8. Kod bolesnika sa nalazom polumeseca i sindromom brzoprogresivnog glomerulonefritisa indikovana je pulsna kortikosteroidna terapija i ciklofosamid kao u pauciimunom glomerulonefritisu sa polumesecima:

- metilprednizolon 1000 mg i.v./ dan 3 dana, a zatim pronizon 1mg/ kg na dan tokom 2- 3 meseca. Potom se doza leka postepeno smanjuje do doze održavanja od 10 mg / dan i nastavlja tokom 1- 2 godine.

- ciklofosamid i.v. 0.5g/ m² jednom mesečno tokom 6 meseci. Ako ova terapija ne poboljša bubrežnu funkciju i ne smanji stepen proteinurije, savetuje se da se ponovi biopsija bubrega radi procene aktivnosti i hroniciteta bolesti odnosno stepena tubulointersticijumskog oštećenja. Ove promene su bitne u donošenju odluke o eventualnom nastavku imunosupresivne terapije (238).

9. Kod bolesnika sa nefrotskim sindromom i histološkom slikom bolesti minimalnih promena sa IgA depozitima indikovana je kortikosteroidna terapija prema šemi kako se leči bolest minimalnih promena (226).

10. U bolesnika kod kojih je inicijalno nađena hronična bubrežna slabost (kreatinin > 265µmol/ l, nalaz uznapredovale globalne glomeruloskleroze, intersticijske fibroze i tubularne atrofije) ne treba očekivati povoljno dejstvo imunosupresivne terapije pa je indikovana simptomatska terapija (ACEI i ARB, riblje ulje) (226).

Uloga tonzilektomije nije u potpunosti objašnjena. Japanski autori su pronašli povoljno dejstvo na bubrežnu funkciju u bolesnika sa blagim oblicima IgA nefropatije, a nema dejstvo u bolesnika sa uznapredovalom bolešću. Tonzilektomija se može preporučiti bolesnicima sa recidivima makrohematurije, znakovima hroničnog tonzilitisa uz očuvanu bubrežnu funkciju. Nedavna metaanaliza *Wanga i sar.* (239) o ulozi tonzilektomije u IgA nefropatiji pokazala je, u kombinaciji sa kortikosteroidima, renoprotektivno dejstvo tonzilektomije. *Cattran i sar.* (240) su pokazali da je primena ciklosporina povoljna u smanjenju proteinurije. Međutim, nefrotoksičnost

leka i česti relapsi nakon prekida terapije bili su glavna neželjna dejstva pa se s toga danas primena ciklosporina ne savetuje u lečenju IgA nefropatije .

Nove terapijske mogućnosti poput primene soli mikofenolne kiseline ili imunoglobulina i.v. su povoljne (223,233). Uspešnost ove terapije tek treba da potvrde kontrolisane kliničke studije na većem broju bolesnika. Higijensko-dijetetski način ishrane poput bezglutenske dijetete nije pokazao povoljno dejstvo na proteinuriju niti na bubrežnu funkciju.

1.b.1.c.6. Prognoza IgA nefropatije

Najvažniji klinički faktori u prognozi IgA nefropatije su: proteinurija, hipertenzija i jačina glomerulske filtracije u trenutku postavljanja dijagnoze (226). Proteinurija je najvažniji klinički prognostički faktor. Međutim, još uvek nema konsenzusa o gornjoj granici proteinurije koja je povezana sa lošijim bubrežnim ishodom pa je u nekim istraživanjima 0.5g, a u drugima 1g/ dan (241). Bolesnici sa trajnom mikrohematurijom i proteinurijom imaju lošiju prognozu od bolesnika sa makrohematurijom. Ovaj fenomen se može objasniti činjenicom ranijeg postavljanja dijagnoze u bolesnika sa makrohematurijom tj. postavljanje dijagnoze u ranoj fazi zbog simptoma (226). Morfološki prognostički faktori su: mezangijska i endotelna proliferacija, prisutnost polumeseca, fokalna segmentna glomeruloskleroza, globalna glomeruloskleroza, intersticijska fibroza i tubularna atrofija (184,226). IgA nefropatija često recidivira nakon transplantacije bubrega (u 40- 60% bolesnika).

1.b.1.d. MEMBRANOZNI GLOMERULONEFRITIS

1.b.1.d.1. Definicija membranoznog glomerulonefritisa

Membranozni glomerulonefritis se patohistološki definiše zadebljanjem bazalne membrane zbog depozita imunokompleksa na subepitelnoj strani GBM (242). Razlikujemo dva oblika membranoznog glomerulonefritisa: primarni i sekundarni. Primarni membranozni glomerulonefritis je bubrežna bolest u kojoj se osnovni patogenetski proces odvija u glomerulima, čini ga 70- 85% membranoznog glomerulonefritisa odraslih (242,243). Sekundarni membranozni glomerulonefritis može nastati kao posledica dejstva različitih faktora van bubrega

u sklopu sistemskih i malignih bolesti. Najčešći uzroci sekundarnog membranoznog glomerulonefritisa su: hepatitis B, sistemski eritemski lupus i karcinomi (242).

Membranozni glomerulonefritis se češće javlja kod muškaraca nego kod žena u odnosu 2:1. Bolest se najčešće javlja između 40. i 50. godine života i oko 80% bolesnika je starije od 40 godina pri otkrivanju bolesti. U 20- 30% bolesnika starijih od 60 godina bolest je sekundarna i to je najčešće povezana sa malignim tumorima (242,244). Nađena je povezanost incidence membranoznog glomerulonefritisa i nekih antigena HLA npr. HLA- DR3 i HLA B8 (252). Kod Japanaca nađena je povezanost sa HLA- DR2 alelom (245), dok je kod belaca nađena povezanost sa HLA- DR3 i HLA- B18 (243). U najnovijem izveštaju o lečenju dijalizama i transplantaciji u Srbiji za 2015.god. 11% bolesnika je imalo membranozni glomerulonefritis (188).

1.b.1.d.2. Patogeneza membranoznog glomerulonefritisa

Danas se membranozni glomerulonefritis smatra organospecifičnom autoimunom bolešću u kojoj se cirkulišuća autoantitela klase IgG specifično vežu za antigen na nožicama podocita stvarajući komplekse antigen- antitelo in situ. Tako počinje primarno oštećenje (242). Daljim istraživanjem otkriveni su ciljni podocitni antigeni za stvaranje autoantitela u primarnom membranoznom glomerulonefritisu. Prvo su 20 godina nakon otkrića megalina, 2002. god. **Debiec i sar.** (246) otkrili neutralnu endopeptidazu kao ciljni antigen u primarnom membranoznom glomerulonefritisu u novorođenčeta. Sedam godina kasnije **Beck i sar.** (247) su dokazali u serumu 70% bolesnika sa primarnim membranoznim glomerulonefritsom antitela na M- tip receptora za fosfolipazu A2 (PLPA2) i njihovu kolonizaciju u glomerulima sa autoantitelima u imunskim depozitima. **Prunotto i sar.** (248) su dokazali kao ciljne antigene aldozo- reduktazu i superoksid dismutazu 2, a **Bruschi i sar.** (249) alfa enolazu. Ovi autoantigeni su funkcionalno vrlo različiti, kao i njihova lokalizacija u podocitima, što otvara nova pitanja o patogenezi. PLPA2R pripada porodici manoza- receptora, nalazi se na ćelijskoj membrani, njegova tačna uloga u podocitima se ne zna, ali verovatno učestvuje u klirensu serumske PLPA2. Aldoza- reduktaza enzim učestvuje u redukciji alifatičnih i aromatičnih aldehida i ketona, pretvaranju glukoze u sorbitol i regulaciji osmolalnosti. U bubregu se normalno nalazi u epitelnim ćelijama kanalića srži i normalno ga nema u glomerulu. Prunotto i sar. (248) su

pokazali da postoji de novo ekspresija aldoza reduktaze u citoplazmi podocita u primarnom membranoznom glomerulonefritisu.

1.b.1.d.3. Patohistološki nalaz membranoznog glomerulonefritisa

A) Optičkomikroskopski nalaz Karakteristična promena je zadebljanje GBM koje je u ranim stadijumima diskretno. Difuzno zadebljanje GBM prvi put su opisali *Bell* (250) i nešto kasnije *Spargo i Arnold* (251). Zadebljanje je posledica promena same GBM na kojoj se vide bodljikave projekcije (*spikes*) koje se pružaju ka spoljašnjoj strani, a između njih se nalaze mali zrnasti imuni depoziti istaloženi sa njene spoljašnje strane. U odmaklim stadijumima kada se projekcije GBM rascepe na vrhovima i oko imunih depozita sa spoljašnje strane međusobno spoje, zadebljana GBM podseća na debeli lanac ili užu. Novija ispitivanja su pokazala da se ove bodljikave projekcije GBM sastoje najvećim delom od $\alpha 3$ i $\alpha 5$ lanaca kolagena IV kombinovanih sa lamininom i fibronektinom (184).

B) Imunofluorescentni nalaz U tipičnim slučajevima membranoznog glomerulonefritisa nalaze se mali, zrnasti (granulirani) depoziti IgG i C3 uniformno raspoređeni sa spoljašnje strane GBM. U retkim slučajevima opisan je pozitivan nalaz IgM i IgA. U novije vreme opisano je prisustvo kompleksa C5- C9 koji dovodi do oštećenja i dezintegracije GBM. U odmakloj fazi, u IV stadijumu imunofluorescentni nalaz je negativan (nastaje skleroza zadebljane GBM pri čemu se gube imuni kompleksi) (184).

C) Elektronskomikroskopski nalaz Najpotpuniji opis i patohistološku klasifikaciju membranoznog glomerulonefritisa dali su *Churg i Ehrenreich* (252) prema kojima postoje 4 stadijuma. Prvi stadijum se karakteriše prisustvom malih, retkih subepitelnih elektronskih depozita duž GBM. Odmah po početku taloženja subepitelnih imunih kompleksa prstasti produžeci podocita se slepljuju, prekrivajući sa spoljašnje strane istaložene imune komplekse. U kasnijim fazama tako slepljeni, oni čine sloj koji se nalazi duž čitavog kapilarnog zida (pokrivajući čitavu cirkumferenciju kapilara).

U drugom stadijumu zrnasti, subepitelni imuni depoziti su brojni, ravnomerno su raspoređeni duž GBM, a međusobno su odvojeni bodljastim projekcijama GBM (*spikes*) koja kao da počinje da se izdiže između istaloženih depozita. Ove bodljaste projekcije GBM su elektronskomikroskopski identičnog izgleda kao lamina densa. U trećem stadijumu dolazi do pojave rascepa na vrhovima bodljastih projekcija, savijanja na levu i desnu stranu i spajanja sa

spoljašnje strane zrnastih depozita koji na taj način ostaju inkorporirani u sada jako zadebljaloj GBM. U četvrtom stadijumu depoziti iščezavaju i mogu se retko naći samo dezintegrirani ostaci unutar iregularnog zadebljanja GBM (uglavnom lamine dense) (184).

1.b.1.d.4. Klinička slika i tok membranoznog glomerulonefritisa

Membranozni glomerulonefritis se prezentuje kliničkom slikom nefrotskog sindroma u oko 70- 80% bolesnika. U ostalih bolesnika javljaju se asimpomska proteinurije i/ ili hematurija ili hronični nefritički sindrom. Hematurija se javlja u 30- 40% bolesnika i uglavnom je reč o mikrohematuriji (242,244). Proteinurija može biti selektivna (u urinu se nalaze proteini srednje molekulske mase- albumini ili transferin) i neselektivna (u urinu se nalaze proteini velike molekulske mase- IgG molekuli). Selektivna glomerulska proteinurija je pokazatelj manjeg glomeruskog oštećenja. Odnos urinarog izlučivanja IgG i transferina obično se izražava kao indeks selektivnosti. Selektivnom proteinurijom se označava ona kod koje je navedeni odnos < 0.2 , a neselektivnom ona sa indeksom ≥ 0.2 . **Row i sar.** (242) su pronašli da je u 60% bolesnika sa membranoznim glomerulonefritisom indeks selektivnosti ≥ 0.2 .

Arterijska hipertenzija postoji u 13- 55% bolesnika i to na početku bolesti. U trenutku otkrivanja bolesti bubrežna funkcija je uglavnom uredna ili samo blago smanjena u više od 80% bolesnika (244). S obzirom na to da se većina bolesnika prezentuje nefrotskim sindromom kod većine bolesnika u laboratorijskim analizama se nalazi hiperholesterolemija i hipoalbuminemija, edemi pri kliničkom pregledu. Bolest obično počinje postepeno i lagano, a bolesnici se lekaru najčešće javljaju zbog edema. Proteinurija je različitog stepena i može biti 20- 30g/ dan (242,244). Dalja dijagnostička obrada je potrebna kod bolesnika starijih od 60 godina radi isključivanja malignih bolesti kao uzroka membranoznog glomerulonefritisa odnosno kod mlađih bolesnika naročito žena, radi isključivanja sistemskih autoimunih bolesti.

Pojednostavljen prikaz ishoda bolesti nazvan pravilom trećine- 1/3 trećina bolesnika ulazi u sponatnu remisiju, 1/3 ima trajnu proteinuriju koja se kreće između nefrotske i subnefrotske bez razvoja insuficijencije bubrega, a u preostale trećine bolesnika postupno se razvija završni stadijum HBS (242). Postojanje arterijske hipertenzije povezano sa lošijim ishodom, iako nije jasno da li je arterijska hipertenzija nezavistan prognostički faktor ili bolesnici razviju hipertenziju sa napredovanjem bubrežne bolesti, odnosno slabljenje bubrežne funkcije.

1.b.1.d.5. Terapija membranoznog glomerulonefritisa

A) Simptomatsko lečenje Primenuju se opšti principi lečenja nefrotskog sindroma: smanjen unos soli i diuretici za kontrolu edema, statini i fibrati za lečenje hiperlipidemije, hipoproteinska ishrana (0.6- 0.8 g/ kg idealne telesne težine na dan + 1g po gramu 24h proteinurije, a radi smanjenja proteinurije i kontrole hiperlipidemije i hipoalbuminemije) (242). U nespecifičnom lečenju važni su lekovi koji blokiraju renin- angiotenzin aldosteron sistem: ACEI i blokatori AT1 receptora. Danas se kod svih bolesnika preporučuje primena ACEI ili blokatora AT1 receptora, a u masivnoj proteinuriji ili ako nema kontrole hipertenzije njihova kombinacija (244). S obzirom da je učestalost tromboembolijskih komplikacija kod odraslih najveća u membranoznom glomerulonefritisu potrebno je posebno obrati pažnju na dijagnostiku, nema konsenzusa o potrebi profilaktičke primene antikoagulantne terapije.

B) Imunosupresivna terapija U nefrotskom sindromu nema apsolutno dogovorene donje granice kada treba početi lečenje, iako se svi slažu da masivnu proteinuriju (> 10- 12g/ dan) sa teškim edemima treba lečiti (253,254). Imunosupresivno lečenje nefrotskog sindroma preporučuje se u slučaju jednog od sledećih nalaza: a) proteinurija > 4g/ dan ne pokazuje progresivno smanjenje tokom antihipertenzivne i antiproteinske terapije tokom perioda od 6 meseci, b) nalaz teških onesposobljavajućih simptoma ili c) porast serumskog kreatinina za > 30% u 6- 12 meseci od postavljanja dijagnoze (255). Što se tiče bubrežne funkcije pitanje je da li je imunosupresivna terapija povoljnija bez obzira na vrednost procenjene glomerulske filtracije ili ipak postoji granica ispod koje lečenje imunosupresivima više nije povoljno, odnosno može više štetiti nego koristiti. Nema definitivnog odgovora na to pitanje. *Ponticelli i sar.* (253) navode da kod vrednosti kreatinina viših od 400 μ mol/ l više neće biti koristi od imunosupresivnog lečenja. Smernice KDIGO iz 2012. god. ne preporučuju imunosupresivno lečenje kod trajno povišenog serumskog kreatinina > 309 μ mol/ l ili JGF < 30 ml/ min / 1.73m² i sa veličinom bubrega < 8 cm na ultrazvuku kao ni u stanjima sa životno ugrožavajućim pratećim bolestima (255).

Postoje dva pristupa lečenja. U prvom, koji više preovlađuje u zapadnoj Evropi i Americi (anglosaksonski), preporučuje se temeljna procena rizika za razvoj insuficijencije bubrega, a poslednjih godina i odložen početak imunosupresivnog lečenja tek pri početku pada bubrežne ekskrecijske funkcije (242). Pored toga italijanska grupa istraživača (Ponticelli i sar.) (253)

predlaže drugi pristup lečenju koji podrazumeva rani početak lečenja kod svih bolesnika sa nefrotskim sindromom. Oba naglašavaju individualni pristup i procenu pojedinačnog bolesnika.

Prihvaćena su dva modela procene rizika za razvoj insuficijencije bubrega. Kanadski model *Cattrana i sar.* (256) u istraživanju Registra glomerulonefritisa u Torontu računa rizik za razvoj hronične bubrežne insuficijencije upoređivanjem intervalnih vrednosti visine dnevne proteinurije u razmacima od 6 meseci. Uključen je i nivo proteinurije tokom onog šestomesečnog perioda u kojem je ona bila najviša, kao i serumski kreatinin na početku i na kraju tog perioda kao i promena klirensa kreatinina. Drugi model je holandski model *Brantena i sar.* (242) po kojem su visoko rizični bolesnici sa izlučivanjem β_2 mikroglobulina $> 0.5\mu\text{g/ minuti}$, IgG $>250\text{mg/ dan}$ i serumskom koncentracijom albumina $< 22\text{g/ l}$. Preporučeni načini lečenja i doze imunosupresivnih lekova prikazani su u tabeli 7.

Tabela 7 Preporučeni načini lečenja i doze imunosupresivnih lekova u primarnom membranoznom glomerulonefritisu- preuzeto od Horvatić I (242)

Alkilirajući lekovi + kortikosteroidi		
Originalan Pontičelijev protokol	1.,3.,5. mesec metilprednizolon 1g/ dan i.v./3 dana, pronizon 0.5 mg/ kg/ d p.o. 27 dana 2.,4.,6. mesec hlorambucil 0.2 mg/ kg/ d p.o.	KONTROLNA KKS (u slučaju $L < 5000/\mu\text{l}$ smanjiti dozu leka za 50%, a ako $L < 3000/\mu\text{l}$ ukinuti)
Modifikovan Pontičelijev prokol	1.,3.,5. mesec metilprednizolon 1g/ dan i.v./3 dana, pronizon 0.5 mg/ kg/ d p.o. 27 dana 2.,4.,6. mesec ciklofosamid 2.5 mg/ kg/ d p.o.	
Holandska grupa	pronizon 0.5 mg/ kg/ d p.o. 5 meseci, potom postupno smanjivanje doze do ukidanja + metilprednizolon 1g/ dan i.v./3 dana na početku 1., 3.,5. meseca lečenja + ciklofosamid 1.5 mg/ kg/ d p.o. 6 meseci	KONTROLA URINA CITOLOŠKI
Kalcineurinski inhibitori + kortikosteroid		
Ciklosporin	Ciklosporin A 3.5 mg/kg/p.o. (u dve dnevne doze, ciljna terapijska koncentracija C_0 125- 225 $\mu\text{g/l}$) 6 meseci, smanjivanje doze za 25%/ mesec radi 50% - tne redukcije doze nakon 12 meseci, potom na najmanju dozu + pronizon 0.15mg/kg/ d p.o. 6 meseci, a potom uz postepeno smanjenje doze do ukidanja	KONTROLA KREATININA Izbegavati kod ireverzibilnog porasta ili refrakterene hipertenzije
Takrolimus	0.05 $\mu\text{g/ kg/ d p.o.}$ 12 meseci potom smanjivati na najmanju dozu (ciljna terapijska koncentracija 7-9ng/ L prva 3 meseca i 5- 9 ng/ L sledeća 3 meseca)+ pronison 0.15 mg/ kg/ d p.o. (max.15mg)	
Rituksimab		
375 mg/ m ² i.v. puta nedeljno/ 4 nedelje		
1 g i.v. 1. i 15. dan uz ponavljanje nakon 6 meseci ako je proteinurija bila > 3 g/ 24 sata		
ACTH		
1 mg dva puta nedeljno i.m. tokom 12 meseci		

1.b.1.e. MEMBRANOPROLIFERATIVAN GLOMERULONEFRITIS

1.b.1.e.1. Definicija membranoproliferativnog glomerulonefritisa

Membranoproliferativan glomerulonefritis je patohistološki entitet čija je glavna karakteristika umnožavanje mezangijskih ćelija i matriksa sa zadebljanjem zidova GMB. Često se naziva i mezangioproliferativan glomerulonefritis. Postoje i drugi nazivi: lobularni glomerulonefritis (slučajevi sa jako naglašenom lobulacijom) i hronični hipokomplementarni glomerulonefritis (257).

Etiologija membranoproliferativnog glomerulonefritisa dugo je bila nerazjašnjena. Danas je manja pojava membranoproliferativnog glomerulonefritisa nepoznatog uzroka (idiopatski) jer su otkriveni stečeni i urođeni poremećaji alternativnog puta aktivacije komplementa koji učestvuju u etiopatogenezi ovog glomerulonefritisa. Ovaj oblik morfološke lezije glomerula pojavljuje se u infekcijama, malignim i autoimunim bolestima i to je sekundarni oblik (257).

1.b.1.e.2. Patogeneza membranoproliferativnog glomerulonefritisa

A) Membranoproliferativan glomerulonefritis posredovan imunokompleksima najčešće je posledica trajne prisutnosti antigena u krvi, a pojavljuje se u infekcijama, autoimunim bolestima i disproteinemijama. Stvaraju se imunokompleksi u cirkulaciji, odakle se odlažu u glomerule ili se imunokompleksi stvaraju in situ, nastaje aktivacija komplementa klasičnim putem i taloženje faktora komplementa u mezangijumu i duž GBM. Različite virusne, bakterijske, gljivične i parazitarne infekcije mogu biti uzrok membranoproliferativnog glomerulonefritisa (258). Od autoimunih bolesti najčešće uzrok je sistemski eritemski lupus, a retko Sjogrenov sindrom i reumatoidni artritis. Morfološko obeležje u sistemskom eritemskom lupusu je pojava tzv. *full house* depozita imunoglobulina i komplementa na imunofluorescentnoj mikroskopiji bubrežnog bioptata, IgG, IgA i IgM kao i depoziti C3 i C1q faktora komplementa.

B) Membranoproliferativan glomerulonefritis posredovan komplementom Alternativan put odgovoran je za 80- 90% celokupne aktivacije sistema komplementa, stalno je aktivan u niskom stepenu u cirkulaciji (259). Mnogi regulatorni proteini komplementa i inhibitori proteina aktivni su na različitim nivoima aktivnosti komplementa, a naročito na nivou C3 i C5

konvertaze. To su proteini faktor H i faktor I kao i još neki proteini vezani za faktor H. Faktor H ubrzava razgradnju C3 konvertaze te je kofaktor razgradnje faktora I i inaktivacije C3b, čime kontroliše alternativan put (260,261). Regulatori terminalnog kompleksa komplementa su vitronektin i klasterin. Antitela na faktor H i B te C3NeF mogu dovesti do jake aktivnosti alternativnog puta komplementa (262). Bilo koji mehanizam disregulacije alternativnog puta dovodi do aktivacije komplementa, odlaganja produkata aktivacije u mezangijum i subendotelnoj regiji, čime nastaje membranoproliferativan glomerulonefritis (261,262).

1.b.1.e.3. Patohistološki nalaz membranoproliferativnog glomerulonefritisa

A) Svetlosnomikroskopski glomeruli su uvećani i pokazuju umnožavanje mezangijskih ćelija i matriksa kao i zabebljanje GBM, što u mnogim slučajevima potencira lobularnost glomerula (lobularna forma). Proporcija umnoženih mezangijskih ćelija u odnosu na matriks varira tokom bolesti. U odmaklim stadijumima lobularni centri mogu sklerozirati. Kada je reč o mezangijskoj hipercelularnosti, treba naglasiti da se u glomerulima u početku bolesti, pored umnoženih mezangijskih ćelija nalaze i brojni granulociti. Karakteristična promena je zadebljanje GBM. Na preparatima obojenim PAS bojenjem, ovo zadebljanje ima karakterističan izgled duplo konturirane GBM najčešće na pojedinim segmentima. Mogu se naći polumesečaste formacije koje su obično male. U oko 10-20% polumeseči mogu biti veliki i brojni, prisutni na većem broju glomerula. U početku su oni celularni, a u toku razvoja bolesti, ako se pod uticajem terapije ne povuku, prelaze u fibrocelularne i na kraju fibrozne polumesece koji, stežući spolja glomerularno klube, dovode do njegovog kolapsa i propadanja (184).

Razlikuju se tri tipa membranoproliferativnog glomerulonefritisa. U tipu I membranoproliferativnog glomerulonefritisa depoziti se nalaze napakovani sa unutrašnje strane GBM i u mezangijumu, uz stvaranje dvostruke konture bazalne membrane glomerula. Ovaj tip čini 80% svih oblika membranoproliferativnog glomerulonefritisa. Glavno dijagnostičko obeležje tipa II (*bolest gustih depozita prema eng. dense deposit disease - DDD*) čine mezangijski i gusti intramembranski depoziti C3 koji se pružaju duž GBM zamenjujući njenu normalnu građu. U C3GN depoziti se nalaze u mezangijumu, subendotelno i ponekad subepitelno. Otvoreno je pitanje jesu li C3GN i DDD deo kontinuiteta jedne bolesti jer se, mada retko u istoj biopsiji, u pojedinim malim segmentima mogu naći depoziti unutar GBM karakteristični za DDD, dok se u drugim segmentima nalaze depoziti istaloženi sa unutrašnje

strane GBM koji karakterišu C3GN. Tip III membranoproliferativnog glomerulonefritisa sličan je tipu I. Glavna je razlika u lokalizaciji depozita jer uz subendotelne i mezangijske depozite u tipu III nalaze se i supepitelni depoziti. Tip III ima dve varijante: Burkholder i Strife Anders. U prvoj se depoziti nalaze ispod endotela i epitela sa stvaranjem šiljaka kao u membranskoj nefropatiji. U drugoj varijanti depoziti su ispod endotela, epitela i unutar bazalne membrane sa uslojavanjem i prekidanjem laminae densae (184).

B) Imunofluorescentni nalaz Dokazuje se prisusvo C3, najčešće u vidu izraženih granuliranih depozita u mezangijumu, udruženo sa prisustvom komponenti komplementa C1q, C4 i C2. U nekim slučajevima nalaze se i kompleksi imunoglobulina, u prvom redu IgG i IgM, ponekad i IgA. Unutar polumeseca obično se nalazi fibrin.

C) Elektronskomikroskopski nalaz U proširenom mezangijskom prostoru nalaze se umnožene mezangijske ćelije i mezangijski matriks, kao i elektronski gusti imuni depoziti, koji se nalaze sa unutrašnje strane GBM u prostoru između GBM i zidova kapilara gde dolazi do interpozicije mezangijuma što optičkim mikroskopom daje izgled duplokonturirane GBM (184).

Kod membranoproliferativnog glomerulonefritisa tip II lamina densa GBM je difuzno jako zadebljana tako da je transformisana u trakastu formaciju usled deponovanja materijala ekstremno izražene elektronske gustine koji je po nekim istraživačima depozit imunih kompleksa duž lamine dense, a po nekima još nedovoljnog sastava. Upravo je zbog toga ovaj tip i dobio naziv *dense deposit disease (DDD)* ili *bolest gustih depozita*.

1.b.1.e.4. Klinička slika membranoproliferativnog glomerulonefritisa

Membranoproliferativan glomerulonefritis se najčešće javlja kod dece i mlađih osoba u starosnoj dobi između 8 i 16 godina, podjednako u oba pola. Kod dece je često idiopatski i pojavljuju se oba tipa membranoproliferativnog glomerulonefritisa. U odraslih osoba je obično prisutan tip posredovan imunokompleksima (60%), a žene oboljevaju češće od muškaraca. Često je udružen sa infekcijom virusa hepatitisa C ili B i krioglobulijom. Bolest gustih depozita je mnogo ređa i javlja se podjednako u oba pola (257).

Membranoproliferativan glomerulonefritis se klinički može javiti u obliku nefrotskog sindroma u polovine bolesnika, u četvrtine bolesnika prisutne su asimpomska proteinurija i hematurija (najčešće mikrohematurija), recidivi makroskopske hematurije u 10-20% bolesnika, a

nefritički sindrom u 20-30 % bolesnika. Bolest gustih depozita često se ispoljava nefrotskim sindromom, a tip posredovan imunokompleksima nefritičkim sindromom. Proteinurija je neselektivna. U velikog broja bolesnika prisutna je arterijska hipertenzija obično rezistentna na lečenje. Tromboza bubrežne vene česta je komplikacija. Genski poremećaj regulacije sistema komplementa mogu uticati na kliničku sliku i na tok bolesti (257).

U membranoproliferativnom glomerulonefritisu posredovanim imunokompleksima, nivo ranih faktora sistema komplementa (C1q, C2, C4) i C3 su sniženi. U membranoproliferativnom glomerulonefritisu posredovanim komplementom nivo faktora sistema komplementa je uglavnom normalan ili malo snižen, a C3 izrazito snižen. CH50 je test za određivanje aktivnosti klasičnog puta aktivacije komplementa (257).

C3 glomerulonefritis nastaje zbog poremećaja aktivacije alternativnog puta komplementa. Bolest se obično ispoljava hematurijom i proteinurijom. Pojavljuje u svim životnim dobima, podjednako u oba pola. Bubrežna funkcija se dugo održava stabilnom. Histološki najčešće se nalazi membranoproliferativan glomerulonefritis, iako se ponekad vide mezangijska i endokapilarna proliferacija. Najčešće postoji C3 nefritički faktor, mutacija alela za faktor H ili faktor I, kao i antitela na faktor H (263).

DDD često se javlja kod dece oba pola, opisana je i kod starijih bolesnika sa monoklonskom gamopatijom. Nastanku bolesti može prethoditi infekcija respiratornog trakta. Nivo faktora komplementa obično je normalan, iako se ponekad može naći niži nivo C4. C3NeF se nalazi kod 80% bolesnika sa DDD, a od ekstrarenalnih oblika bolesti opisani su makularni depoziti i stečena parcijalna lipodistrofija (257).

1.b.1.e.5. Terapija membranoproliferativnog glomerulonefritisa

Indikacije za specifično lečenje idiopatskog membranoproliferativnog glomerulonefritisa posredovanog imunokompleksima postavlja se prema težini kliničke slike.

1. Bolesnici sa nenefrotskom proteinurijom i normalnom bubrežnom funkcijom mogu se lečiti konzervativno blokatorima renin-angiotenzin aldosteron sistema radi smanjivanja proteinurije i regulacije krvnog pritiska. Prognoza bolesnika relativno je povoljna, neophodno je pratiti bubrežnu funkciju i proteinuriju, nalaz sedimenta urina u vremenskim razmacima od 3 meseca prvih 6 meseci od postavljanja dijagnoze i potom svakih 6 meseci ako nema nikakvih promena (257).

2. KDIGO smernice preporučuju specifičnu terapiju u slučaju kada se idiopatski membranoproliferativan glomerulonefritis ispoljava nefrotskim sindromom i progresivnim oštećenjem bubrežne funkcije pri dijagnozi ili kada se bubrežna funkcija pogoršava u toku lečenja blokatorima renin- angiotenzin aldosteron sistema. U tom slučaju terapija izbora je ciklofosfamid ili mikofenolat mofetil per os i male doze kortikosteroida svaki ili svaki drugi dan (263). Inicijalnu terapiju treba ograničiti na 6 meseci. Pronizon se najčešće daje 1 mg/ kg na dan, maksimalno 60-80 mg tokom 12- 16 nedelja, nakon čega se daje svaki drugi dan i postepeno smanjuje. Mikofenolat mofetil se daje u dozi od 500 mg do maksimalno 2g/ dan (264). Istovremeno se daju lekovi koji blokiraju renin- angiotenzin aldosteron sistem i ostala potporna terapija. Kada nema odgovora na inicijalno lečenje samo pronizonom ili ako se bubrežna funkcija pogoršava i/ ili proteinurija povećava, dodaje se ciklofosfamid u dozi 2 mg/ kg/ dan i to kod bolesnika kod kojih kreatinin nije > 221 μ mol/ l ili nisu stariji od 60 godina. Takvo lečenje se sprovodi 3- 6 meseci (263). Kada nema odgovora na lečenje, umesto ciklofosfamida može se dati rituksimab (265).

3. Ako se pri postavljanju dijagnoze na biopsiji nađu brojni polumesečasti infiltrati u glomerulima, bolesnici se leče poput onih sa drugim oblicima brzoprogresivnih glomerulonefritisima (i.v. bolusi kortikosteroida i ciklofosfamid) i plazmaferezom, iako ne postoje studije koje sa sigurnošću potvrđuju uspešnost takvog lečenja bolesnika sa membranoproliferativnim glomerulonefritsom. Nema konsenzusa o upotrebi profilaktičke primene antikoagulantne terapije u lečenju idiopatskog membranoproliferativnog glomerulonefritisa (263,266,267).

4. Lečenje DDD usmereno je na opšte mere i specifično lečenje. Smanjenje proteinurije, kontrola krvnog pritiska blokatorima renin-angiotenzin aldosteron sistema i lečenje dislipidemije korisni su u DDD. Preporuke za lečenje bolesnika sa DDD i aktivnom kliničkom slikom, sa naslednim ili stečenim poremećajem faktora H, povišenim nivoom C3NeF ili monoklonskom gamapatijom uglavnom se temelje na prikazima bolesnika. Bolesnici se leče infuzijama sveže smrznute plazme ili plazmaferezom kako bi se povećala koncentracija faktora H u plazmi i normalizovala njegova funkcija ili zamenio bolesnikov faktor H, produkt mutiranog gena, sa funkcijskim kompetentnim faktorom H iz zamenske plazme. U nekih bolesnika sa C3NeF-om plazmafereza sa albuminima stabilizuje bolest. Broj postupaka se određuje u skladu sa stepenom aktivnosti bolesti i merenje nivoa C3NeF-a koji se treba smanjiti za barem 50%, nakon čega se

može preći na terapiju održavanja i broj postupaka se individualno određuje (257). Ako je lečenje neuspešno, postoji mogućnost lečenja rituksimabom koje nije uvek uspešno (265). Trenutno je u središtu interesa lečenje C3 glomerulopatije ekulizumabom (263). Ekulizumab je monoklonsko antitelo koje se sa velikim afinitetom veže za C5 i time sprečava njegovu aktivaciju i stvaranje terminalnog membranolitičkog kompleksa te štiti tkivo od citotoksičnosti posredovane komplementom. Prikazi slučajeva pojedinih bolesnika uspešno lečenih ekulizumabom objavljeni su 2012. god (268).

Servais i sar. (257) našli su da je preživljavanje bubrega sa C3 glomerulopatijama nakon 10 godina oko 63,5%. Bolesnici sa DDD imaju lošiju prognozu. Prognostički klinički faktori u membranoproliferativnom glomerulonefritisu posredovanim imunokompleksima su: visina proteinurije, dijastolna hipertenzija, bubrežna insuficijencija, a patološki faktori su: hronične intersticijalne promene, polumeseci, segmentna skleroza glomerula i skleroza krvnih sudova.

1.b.2. PROGRESIJA HRONIČNE BUBREŽNE SLABOSTI

Pravovremeno i adekvatno postavljanje dijagnoze i lečenje bolesnika sa početnom slabošću bubrega može sprečiti i/ili usporiti razvoj i napredovanje bolesti do završnog stadijuma hronične slabosti bubrega. Neophodno je usporiti opadanje JGF kontrolom krvnog pritiska, primenom blokatora renin-angiotenzin sistema, kontrolom glikemije, kontrolom dijetetskog unosa proteina, korekcijom anemije i primenom lekova za korekciju poremećaja metabolizma lipida i fosfata (269).

A. Kontrola krvnog pritiska Povišeni krvni pritisak je nezavisan faktor rizika za razvoj i napredovanje hronične slabosti bubrega i razvoj završnog stadijuma. Prema smernicama *Evropskog udruženja kardiologa* (270), bolesnici sa oštećenjem bubrega treba da imaju krvni pritisak $\leq 130/85$ mmHg (srednji arterijski pritisak ≤ 100 mmHg). Kod bolesnika sa proteinurijom od 0,25 do 1,0 g/24 h arterijski krvni pritisak treba da bude $\leq 130/80$ mmHg (srednji arterijski pritisak ≤ 98 mmHg), dok bolesnici sa proteinurijom $\geq 1,0$ g/24 h treba da imaju krvni pritisak $\leq 125/75$ mmHg (srednji arterijski krvni pritisak ≤ 92 mmHg). Blokatori renin-angiotenzin sistema (inhibitori angiotenzin konverujućeg enzima i/ili blokatori receptora za angiotenzin II) se primenjuju kao lekovi izbora u kontroli krvnog pritiska.

Pre započinjanja terapije inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima treba isključiti postojanje renovaskularne hipertenzije. Pokazano je da u bolesnika sa serumskom koncentracijom kreatinina većom od 124 $\mu\text{mol/l}$ (veća od 1,4mg/ dl) postoji tesna povezanost između akutnog povećanja kreatinina u serumu za 20-30%. Ovo povećanje se može stabilizovati unutar prva dva meseca lečenja sa inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima i očuvanosti bubrežne funkcije u dužem vremenskom periodu. Kod bolesnika sa serumskom koncentracijom kreatinina od 350- 530 mmol/l (3,0- 5,0 mg/ dl) upotreba inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima može dovesti do povećanja koncentracije kreatinina u serumu za 50% u odnosu na početne vrednosti kao i hiperkalijemije (K može biti veći od 5,6mmol/l). Ako je porast serumske koncentracije kreatinina upotrebom inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima veći od 30%, treba prekinuti ove lekove (269,270).

B. Kontrola proteinurije Proteinurija nije samo pokazatelj oboljenja bubrega, već je i nezavistan faktor rizika za progresiju hronične bubrežne slabosti. Kod bolesnika sa proteinurijom nefrotskog stepena jačina glomerulske filtracije opada ≥ 10 ml/min/1,73 m²/godišnje (271). Pored regulacije krvnog pritiska odnosno normalizacije glomerulske hemodinamike, blokada renin-angiotenzin sistema ima ulogu u smanjenju proteinurije. Tako se usporava progresija hronične bubrežne slabosti. To dokazuju i velike kliničke studije AIPRI- ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (272) i REIN - Ramipril Efficacy In Nephrology (273). Klinička studija MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) pokazala je da inhibitori konvertaze angiotenzina II smanjuju arterijski i intraglomerularni krvni pritisak. Nizak srednji arterijski pritisak značajno usporava prosečno smanjenje JGF (271). Kod bolesnika sa proteinurijom većom od 3,0g/24h nizak srednji krvni pritisak (SAP ≤ 92 mmHg) usporava smanjenje JGF posle 8- 12 meseci njihovog praćenja. Održavanje niskog srednjeg krvnog pritiska (SAP ≤ 92 mmHg) usporava smanjenje JGF u vremenskom periodu dužem od 2 god kod bolesnika sa proteinurijom od 1 do 3g/24h. Kombinovana upotreba inhibitora angiotenzin konverujućeg enzima i blokatora receptora za angiotenzin II više smanjuje proteinuriju i bolje štiti bubreg. *Morales* (170) je pokazao da su kod gojaznih osoba antagonisti aldosterona efikasniji u smanjivanju proteinurije.

Regresija je postignuta kada je proteinurija $< 0,3$ g/24 h uz poboljšanje strukture bubrega i povećanje stepena JGF. Remisija bolesti se postiže kada je proteinurija $< 0,1$ g/24 h, uz stabilnu bubrežnu funkciju i stabilnu JGF, dok kada je proteinurija $> 0,1$ g/24 h uz smanjenje JGF i pogoršanje strukture bubrega nastaje progresija hronične nefropatije koja se ispoljava proteinurijom (271).

C. Kontrola glikoregulacije Dijabetesna nefropatija se mnogo brže razvija u bolesnika sa lošijom kontrolom glikemije. Neregulisana glikemija ima negativan uticaj na tok nefropatije u svim fazama T2DM. Kod bolesnika sa T2DM stroga kontrola glikemije redukuje progresiju normoalbuminurije u mikroalbuminuriju (274). Randomizovana studija Advance (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) (275) pokazala je da stroga kontrola glikemije kod bolesnika sa T2DM i to sa postizanjem nivoa hemoglobina A1c (HbA1c) ispod 6,5%, značajno doprinosi smanjenju rizika za razvoj nefropatije. Naime, intenzivna primena insulina doprinosi adekvatnoj regulaciji glikemije i samim tim smanjuje rizik za razvoj i progresiju dijabetesne nefropatije (276).

Smanjenjem HbA1c za 1% smanjuje se rizik od mikrovaskularnih komplikacija za 30% (277,278).

D. Ograničenje unosa proteina Bolesnici koji imaju klirens endogenog kreatinina < 60 ml/min treba da unose 0,8 g/kg TT/dan proteina (ili 0,6 g/kg TT/dan bolesnici sa klirensom endogenog kreatinina < 25 ml/min/1,73 m²). Dnevno treba uneti 30–35 kilokalorija na kilogram telesne mase. Rezultati kliničke studije MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) pokazuju da nizak krvni pritisak ($\leq 125/75$ mmHg, srednji arterijski krvni pritisak ≤ 92 mmHg) i unos proteina (0,6– 0,8 g/kgTT/dan) usporavaju progresiju hronične slabosti bubrega (12). Parametre nutritivnog statusa treba pratiti na 6–12 meseci kad je JGF 30–59 ml/min/1,73m², odnosno na 1–3 meseca kad je JGF < 30 ml/min/1,73 m². Parametri za procenu nutritivnog statusa su koncentracija albumina i transferina u serumu i indeks telesne mase (269).

E. Lečenje anemije Skrining za dijagnostikovanje anemije kod bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega treba početi kada je klirens endogenog kreatinina < 60 ml/min/1,73 m². Faktori koji doprinose pogoršanju anemije su: smanjena produkcije endogenog eritropoetina, poremećena eritropoeza, skraćenje trajanja eritrocita, hronični gubitak krvi, nedostatak gvožđa, transfuzijom indukovana supresija eritropoeze i hemoliza. Korekcija anemije podrazumeva: adekvatnu ishranu, nadokanadu vitamina (A, B, C, E), folata i gvožđa kao i upotrebu humanog rekombinovanog eritropoetina (r- HuEPO, epoetin) (ESA). KDIGO smerinice iz 2012.god (279) sadrže preporuke o upotrebi gvožđa i ESA preparata kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću. Upotreba ESA preparata se ne preporučuje odraslim osobama u preterminalnom stadijumu hronične bubrežne slabosti sa koncentracijom hemoglobina ≥ 10 g/ dl (100 g/l). Odluka o započinjanju terapije ESA preparatima kod odrasle osobe u preterminalnom stadijumu hronične bubrežne slabosti sa koncentracijom hemoglobina < 10 g/dl (100 g/l) treba biti individualna i zavisi od smanjenja nivoa hemoglobina, prethodnog odgovora na terapiju gvožđem, rizika za transfuziju i prisutnih simptoma anemije. Preporuke su da treba započeti terapiju ESA preparatima pri vrednosti hemoglobina između 9-10g/dl (90-100 g/l) tako da se izbegne koncentracija hemoglobina manja od 90 g/dl (90 g/l). Preparati ESA se ne daju kada je koncentracija hemoglobina $> 11,5$ g/dl (115 g/l) kod pacijenata u terminalnom stadijumu hronične bubrežne slabosti (279).

Posledice nelečene anemije u bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću su: progresija hronične bubrežne slabosti, progresija kardiovaskularnog morbiditeta, pogoršanje ekstremitetnih

komplikacija T2DM (retinopatija, periferna ishemija), povećanje stope mortaliteta i smanjenje kvaliteta života.

F. Lečenje dislipidemije Poremećaj metabolizma lipida kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega nastaje kada je JGF ≤ 50 ml/min. Glavne karakteristike poremećaja metabolizma lipida kod bolesnika sa nefrotskom proteinurijom su: povećana koncentracija ukupnog holesterola, LDL holesterola, triglicerida, povećana koncentracija VLDL, IDL, lipoproteina, povećana koncentracija apoB i apo E i smanjena koncentracija HDL. U bolesnika sa JGF < 30 kg/m² dolazi do smanjenog odnosa apo A-1/apo C-3 i apo C2/apo C3, apo E/ apoC3 (269,271).

Bolesnici sa koncentracijom LDL holesterola (low density lipoprotein cholesterol) u serumu $> 2,6$ mmol/l (> 100 mg/dl), HDL holesterola (high density lipoprotein cholesterol) $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl) i/ili koncentracijom triglicerida $> 2,10$ mmol/l (> 180 mg/dl) treba da sprovedu higijensko- dijetetski režim i da povećaju fizičku aktivnost tokom tri meseca. Ukoliko se lipidi tako ne normalizuju treba uključiti statine, a u slučajevima izolovane hipertrigliceridemije fibrate. Bolesnici sa hroničnom slabošću bubrega treba da imaju ciljni nivo ukupnog holesterola $< 5,2$ mmol/l (< 200 mg/dl), LDL holesterola $\leq 2,6$ mmol/l (≤ 100 mg/dl), HDL holesterola $> 1,5$ mmol/l (> 60 mg/dl), triglicerida $< 1,7$ mmol/l (< 150 mg/dl), i lipoprotein a $< 0,3$ g/l (269).

G. Mineralo- koštani poremećaji Evaluacija mineralo- koštanih poremećaja u hroničnoj bubrežnoj slabosti sprovodi se određivanjem biohemijskih parametara (serumska koncentracija kalcijuma, fosfora, alkalne fosfataze, parathormona (PTH) i vitamina D u određenom vremenskom periodu u zavisnosti od stadijuma hronične bubrežne slabosti), biopsijom kosti i detektovanjem vaskularnih kalcifikacija (280,281).

U stadijumu 3-5 hronične bubrežne slabosti najčešći poremećaji su: hiperfosfatemija, hipokalcemija, nedostatak vitamina D, povišen nivo PTH. U lečenju hiperfosfatemije se preporučuje higijensko- dijetetski način ishrane sa ograničenim unosom fosfora na 800-1000 mg fosfora/ dan) ili dijeta siromašna fosfatima u kombinaciji sa kalcijumskim ili nekalcijumskim vezivačima fosfata. Primenom kalcijumskih vezivača fosfata vrši se istovremeno i nadoknada kalcijuma. Ukoliko osim hipokalcemije postoje i niske vrednosti fosfora i vitamina D, daju se preparati vitamina D. Deficijencija vitamina D (< 30 pg/ml) može se korigovati primenom nativnog vitamina D (cholecalciferol kapi 1000- 1500 i.j./ dan) odnosno primenom malih doza calcitriola ili alphacalcidola (0.25 mcg/ dan) ukoliko koncentracije kalcijuma i fosfora u serumu

nisu povišene. Ukoliko dođe do porasta nivoa vitamina D, kalcijuma i fosfora iznad referentnog opsega ili se registruje nizan nivo PTH, preparate vitamina D treba privremeno izostaviti iz terapije.

Povišena koncentracija parathormona se leči calcitriolom ili alphacalcidol- om u dozi 0.25- 0.5 mcg/ dan. Ukoliko se primenom ove terapije verifikuje porast kalcijuma, fosfora i/ ili PTH preporučuje se primena paricalcitol kapsula. Primena kalcimimetika se ne preporučuje. Kod bolesnika sa uznapredovalim sekundarnim hiperparatireoidizmom PTH > 800 pg/ ml koji ne reaguje na medikamentozno lečenje savetuje se dodatna dijagnostika i paratireoidektomija (280,281).

Rano postavljanje dijagnoze hronične bubrežne slabosti i primena odgovarajuće terapije imaju za cilj smanjenje incidence, morbiditeta i mortaliteta bolesnika sa hroničnom i progresivnom slabošću bubrega.

2. CILJ RADA

1. Poređenje funkcionalno- nefroloških parametara u gojaznih i negojaznih bubrežnih bolesnika kojima je urađena biopsija bubrega prema jasno utvrđenim indikacijama.
2. Praćenje kliničkog toka i ishoda lečenja gojaznih i negojaznih bubrežnih bolesnika 6, 12 i 24 meseca nakon biopsije bubrega.
3. Poređenje volumena i gustine glomerula gojaznih i negojaznih bubrežnih bolesnika i njihova povezanost sa kliničkim tokom.
4. Poređenje parametara fraktalne analize glomerula gojaznih i negojaznih bubrežnih bolesnika i njihova povezanost sa kliničkim tokom.

3. MATERIJAL I METODE

A. ISPITANICI

Klinička studija je obavljena na Klinici za nefrologiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 2015.god do 2017.god. Patohistološka analiza tkiva bubrega obavljena je na Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U periodu od 2015. do 2017.god. na Klinici za nefrologiju Kliničkog centra Srbije kod 234 bolesnika je urađena perkutana biopsija nativnih bubrega. Ovim istraživanjem je obuhvaćeno 125 ispitanika kod kojih je patohistološkom analizom bubrega postavljena dijagnoza: fokalno segmentne glomeruloskleroze, IgA nefropatije, membranoznog glomerulonefritisa, membranoproliferativnog glomerulonefritisa, bolest minimalnih promena, dijabetesne nefropatije i nefroangioskleroze.

Isključujući kriterijumi iz ispitivanja su podrazumevali:

1. autoimune i inflamatorne bolesti,
2. osobe mlađe od 18 godina,
3. osobe starije od 85 godine.

Na osnovu antropometrijskih merenja, telesne težine i telesne visine, izračunat je indeks telesne mase (BMI - prema engl. *body mass index*) po formuli Quetelet-a:

$$\text{BMI} = \text{telesna težina (kg)} / \text{telesna visina}^2 (\text{m}^2)$$

Ispitanici su, na osnovu vrednosti indeksa telesne mase BMI podeljeni u dve grupe: gojazni sa $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ i negojazni sa $\text{BMI} < 27 \text{ kg/m}^2$. Bilo je ukupno 63 gojazna i 62 negojazna ispitanika.

Od 125 ispitanika, 77 je bilo muškog pola i prosečno su bili stari 46.92 ± 15.10 godina.

Kod svih ispitanika vršen je isti protokol pregleda. Na prijemu je svakom ispitaniku uzimana opšta internistička anamneza, obavljen klinički pregled.

Indikacije za perkutanu biopsiju bubrega bile su: izolovana eritrociturija, izolovana proteinurija, eritrociturija i proteinurija i nefrotski sindrom.

Dužina trajanja bolesti određena je vremenskim periodom proteklim od pojave prvih simptoma bolesti do obavljene biopsije bubrega. Podela je izvršena na vremenski period: do 6

meseci, od 6 do 12 meseci, od 12 do 24 meseca, preko 24 meseca. Uključeni su ispitanici kod kojih je rađena i rebiopsija bubrega.

Ispitanici su lečeni simptomatskom ili imunosupresivnom terapijom prema preporukama KDIGO vodiča iz 2012.god (282). Simptomatska terapija je podrazumevala primenu ACE - inhibitora ili AT-1 blokatora, diuretika, statina uz restrikciju u unosu soli i tečnosti u cilju odžavanja euvolemije (282). Simptomatskom terapijom je lečeno ukupno 58 ispitanika (podjednak broj gojaznih i negojaznih- 29), 56 ispitanika je dobijalo kortikosteroidnu terapiju (27 gojaznih i 29 negojaznih), kombinaciju simptomatske i kortikosteroidne terapije ukupno 7 ispitanika (4 gojaznih i 3 negojazna). Svi ispitanici su praćeni 6, 12 i 24 meseca nakon biopsije bubrega. Kompletna remisija nefrotskog sindroma je definisana proteinurijom/24h manjom od 1g/ dan sa normalizacijom koncentracije proteina, albumina i lipida seruma, a parcijalna remisija sa proteinurijom između 1-3g/ dan.

B. METODE

Laboratorijske analize su merene standardnim laboratorijskim metodama na dan biopsije, 6, 12 i 24 meseca nakon biopsije bubrega.

1. Kompletna krvna slika sa leukocitarnom formulom određivana je na hematološkom brojaču HmX- Beckman Coulter. Referentne vrednosti hemoglobina iznose za muškarce 140- 175 g/l, za žene 123- 153 g/l.

2. Biohemijske analize Za određivanje koncentracije kreatinina, ukupnih proteina i albumina u serumu korišćen je biohemijski analizator DXC- 800 Beckman Coulter i reagensi firme Beckman Coulter:

a. koncentracija kreatinina u serumu određivana je kinetičkim kolor testom (metoda po Jaffe-u). Kreatinin formira žuto/oranž obojenu smešu u kontaktu sa pikrinskom kiselinom u alkalnoj sredini, a stopa promene u apsorpciji na 520/800nm je proporcionalna koncentraciji kreatinina u uzorku. Gornja granica referentnih vrednosti koncentracije kreatinina u serumu je za žene do 96 μ mol/l, za muškarce do 50 godina do 110 μ mol/l, odnosno za muškarce iznad 50 godina do 127 μ mol/l.

b. koncentracija ukupnih proteina u serumu određivana je biuretskom metodom, a koncentracija albumina seruma metodom sa brom- krezol zelenim. Referentne vrednosti za ukupne proteine iznose 62–81 g/L, za albumine 35- 55 g/ L.

c. Parametri lipidskog statusa holesterol (enzimskom metodom sa holesterol-oksidadom) i trigliceridi (enzimskom reakcijom sa glicerol-kinazom i glicerol-3-fosfo-oksidadom) određivani su na biohemijskom analizatoru ADVIA 1800 (Siemens Healthcare, Clinical Chemistry Analyzer). Referentne vrednosti za holesterol iznose 3.4- 5.8 mmol/ L, a za trigliceride < 1.95 mmol/ L.

3. Iz serumske koncentracije kreatinina određivana je jačina glomerulske filtracije upotrebom prediktivnih formula:

A. Cockcroft- Gault- za ispitanike sa BMI < 27 kg/m² (284)

$eGFR = [((140 - \text{godine starosti}) \times TT) / (72 \times S_{Cr})] \times 0.85$ (osoba ž. pola)

B. Cockcroft- Gault_{LBW} za ispitanike sa BMI \geq 27 kg/m² (285)

Cockcroft -Gault_{LBW} = (140- godine starosti) x LBW / Scr x const.

const. za muškarce =1.23 const. za žene= 1.04

LBW = 9720 x telesna masa/ 6680+ 216 x BMI za muškarce

LBW= 9720 x telesna masa/ 8780+ 244 x BMI za žene

C. CKD- EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation) (286)

eGFR=141 x min($S_{Cr}/\kappa, 1$) ^{α} x max($S_{Cr}/\kappa, 1$)^{-1.209} x0.993^{starost} x1.018 [ž.pol] x 1.159 [crna rasa]

4. Proteinurija je određena spektrofotometrijskom metodom na aparatu Architect Abbot bojom pirogalol - red.

5. Nalaz sedimenta urina sa više od 3 eritrocita/ hpf i 5 leukocita/ hpf definisan je kao klinički značajna eritrociturija i leukociturija. U obradu su uzimani samo oni urini kod kojih je dodatnim mikrobiološkim ispitivanjem potvrđena sterilna urinokultura. Aktivnost sedimenta (neaktivan, umereno aktivan i klinički značajan) skorovana je od 0 do 2.

Metode patohistološke analize tkiva Ispitanicima je rađena perkutana biopsija donjeg pola levog bubrega pod kontrolom ultrazvuka. U uzorcima je bio relativno jednak broj glomerula, približno iste veličine, i mereni su samo celi glomeruli na preseccima. Bioptirani cilindar bubrežnog tkiva se neposredno nakon biopsije stavljao u bočicu sa formalinom koji omogućava očuvanje strukture i morfologije tkiva. Ovako fiksiran uzorak se odnosio u laboratoriju gde se potapa u 96% alkohol na 2 sata, a zatim u 100% alkohol na 18 sati da bi se izvršilo dehidriranje tkiva. Nakon toga, uzorak stoji 1 sat u ksilolu čija je uloga da prosvetli tkivo i pripremi ga za impregnaciju parafinom koja traje 2 sata. Parafin impregnira sve tkivne strukture u kojima se prethodno nalazila voda. Parafinom impregnirano tkivo se kalupi u plastične kalupe i seče na mikrotomu na preparate debljine 5 μ m. Ovi tanki preparati se u vodenom kupatilu precizno nalepljuju na "super frost" pločicu i suše u termostatu 1 sat na 56°C. Parafinski isecci su bojeni PAS (Periodic Acid Schiff reagens) bojenjem (286,287).

a. Morfometrijska procena glomerula PAS (Periodic Acid-Schiff) prebojeni uzorci posmatrani su na mikroskopu Olympus BX51 (Tokyo, Japan), kamerom Olympus DP70 na uveličanju 12.5X. Određen je broj glomerula u svakom isečku, i svaki pojedinačni glomerul je slikan i na uveličanju 400X. Površine tkivnih preseka biopsija i površine preseka glomerula su merene pomoću programa ImageJ (288). Zapremine glomerula iz serijski presečenih materijala

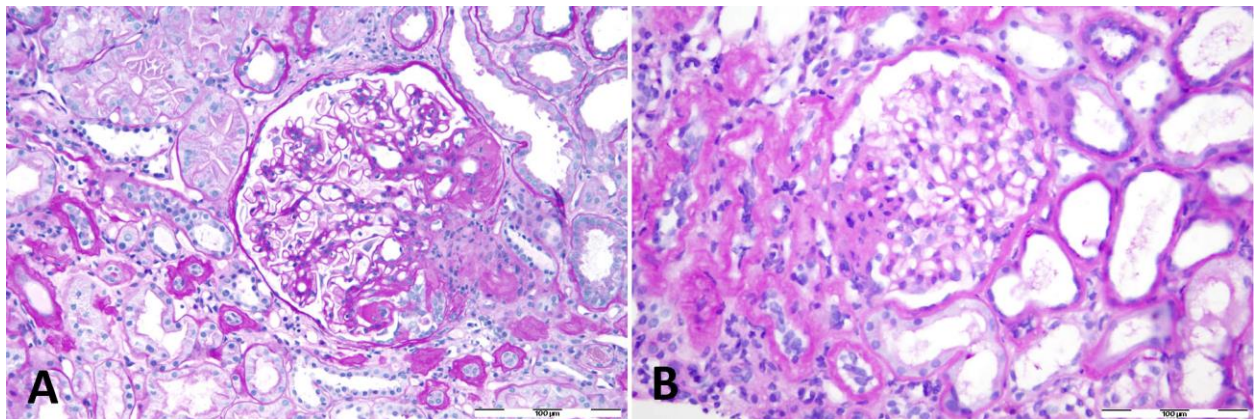
($N= 20 \pm 10$ glomerula) su merene kod patohistoloških preparata gojaznih i negojaznih ispitanika. Zapremina glomerula je određena metodom Maximal planar area (MPA) (289). Iz svake biopsije odabrana je maksimalna vrednost površine preseka glomerula i date vrednosti su pojedinačno primenjene u jednačini:

$ro = \sqrt{AP_{max}/\pi}$, gde je AP_{max} =maksimalna vrednost površine preseka glomerula, ro =dobijena približna vrednost svih poluprečnika elipsoida, smatrajući da je glomerul po obliku najbliži elipsoidu i da samim tim ima tri poluprečnika i tri dimenzije.

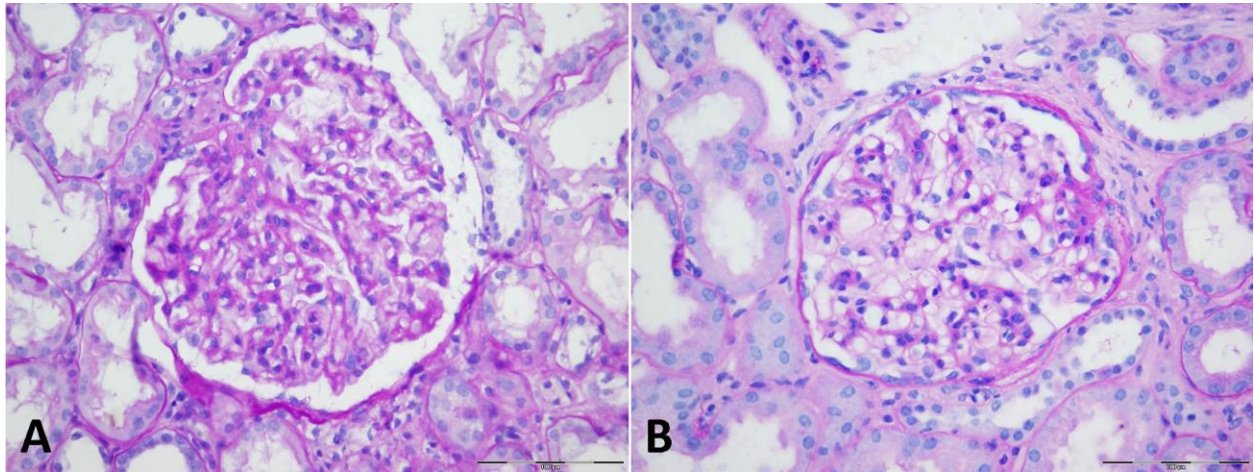
Dobijena vrednost ro primenjena je u jednačini za volumen lopte bazirano na tome da je glomerul lopta:

$$V_{glomerula} = \frac{4}{3} ro^3 \pi$$

Prosečna gustina glomerula je izražena kao prosečna površina tkivnog isečka na kojoj se nalazi jedan glomerul u grupi gojaznih i negojaznih ispitanika (289).



Slika 5 Glomerul gojaznog (A) i negojaznog (B) ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom - PAS bojenje, uveličanje 400X (ljubaznošću Prof. dr G. Baste-Jovanović i Doc. dr R. Janković)



Slika 6 Glomerul gojaznog (A) i negojaznog (B) ispitanika sa IgA nefropatijom -PAS bojenje, uveličanje 400X (ljubaznošću Prof. dr G.Baste-Jovanović i Doc. dr R. Janković)

b. Fraktalnom analizom određene su vrednosti fraktalne dimenzije (D) i lakunarnosti (Λ) za glomerule u okviru bioptiranog tkiva bubrega na uzorku od 10 reprezentativnih glomerula po ispitaniku. Podprogram FracLac (Karperien, 2007) u okviru programa ImageJ Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH, Bethesda, Maryland, USA) je korišćen za analizu.

Digitalni mikrografi glomerula su prethodno binarizovani. Fraktalna dimenzija (D) i lakunarnost (Λ) su izračunati pomoću box-counting metoda (290). Fraktalni objekat prekriva se serijom kvadrata (boxes) određene dimenzije ivice ε . Potom softver izračunava broj kvadrata koji su delimično ispunjeni posmatranim objektom $N(\varepsilon)$. Kada se uzmu u obzir kvadrati različitih dimenzija ε , fraktalna dimenzija se izračunava iz \log - \log grafika zavisnosti $N(\varepsilon)$ od ε . Kod kvadrata manjih dimenzija ε , $N(\varepsilon)$ je direktno proporcionalan ε^{-D} .

1. Fraktalna dimenzija je izračunata po formuli:

$$D = - \lim \frac{\log N(\varepsilon)}{\log \varepsilon}$$

2. Lakunarnost je određena na osnovu koeficijenta varijacije rezolucioničkih jedinica po kvadratu:

$$A = CV_{\varepsilon, g^2}$$

$$A = \left(\frac{\sigma_{\varepsilon, g}}{\mu_{\varepsilon, g}} \right)^2$$

gde je σ - standardna devijacija, μ - srednja vrednost broja piksela po kvadratu stranice ε za orijentaciju g .

U našem radu najmanja vrednost kvadrata iznosila je 2 rezolucione jedinice, a najveća vrednost je bila 1024 ili 2048 piksela u zavisnosti od broja veličine digitalnog mikrografa.

Lakunarnost i fraktalna dimenzija su ponekad u korelaciji. Ali, njihov međusobni odnos, kada su u pitanju biološki sistemi organa, još uvek je nedovoljno istražen.

c. Teksturalna analiza - Metoda teksturalne analize Grey Level Cooccurrence Matrix (GLCM) je korišćena kao dodatak fraktalnoj analizi. Ova metoda se zasniva na određivanju distribucije i međusobnog odnosa rezolucioničkih jedinica u slici, a koristi tzv. statistiku drugog reda tako što procenjuje odnos između parova rezolucioničkih jedinica (piksela) u kojima su jedinice odvojene definisanim rastojanjem ($d=1$). Svako rezoluciono jedinici dvodimenzionalnog objekta dodeljuje se tzv. „siva vrednost“ na osnovu intenziteta sive boje, a nakon konverzije slike u 8-bitni format. U našem istraživanju za svaki glomerul izračunato je 5 teksturalnih parametara po sledećim formulama (291,292):

1. Angularni drugi momenat (*prema engl. Angular second moment ASM*) - u stručnoj literaturi često definiše kao mera uniformnosti slike:

$$ASM = \sum_i \sum_j \{p(i, j)\}^2$$

gde su i i j koordinate GLCM matriksa.

2. Teksturalna korelacija (prema engl. *Textural correlation COR*) - kao mera povezanosti slike:

$$COR = \frac{\sum_i \sum_j (ij) p(i,j) - \mu_x \mu_y}{\delta_x \delta_y}$$

Korelacija može imati vrednost od -1 do +1. Kada teksturalna organizacija rezolucionih jedinica nije u korelaciji označava se sa 0; dok vrednost +1 i -1 označavaju savršenu pozitivnu odnosno negativnu korelaciju.

3. Inverzni momenat razlike (prema engl. *Inverse difference moment IDM*) - mera homogenosti slike. Heterogeni mikrografi imaju manju vrednost IDM i obrnuto.

$$IDM = \sum_i \sum_j \frac{1}{1 + (i - j)^2} p(i, j)$$

4. Teksturalni kontrast (prema engl. *Textural contrast CON*) - u osnovi procenjuje razliku sivih vrednosti između dve susedne rezolucione jedinice. Obrnuto je proporcionalan inverznom momentu razlike:

$$CON = \sum_i \sum_j (i - j)^k P_d[i, j]^n$$

5. Teksturalna suma varijanse (prema engl. *Variance*) - zavisi od koeficijenta varijacije sivih vrednosti rezolucionih jedinica i izračunava se:

$$Variance = \sum_i \sum_j (i - \mu)^2 p(i, j)$$

Za analizu je korišćen podprogram Texture Analyzer (Cabrera, 2007) softvera ImageJ. Nakon bojenja tkiva bubrega PAS metodom pristupilo se pravljenju digitalnih mikrografa tkiva, uz pomoć ProMicroScan DEM 200 kamere (OplenicOptronics, Hangzhou, CN), postavljene na American Optical Spencer 1036A mikroskopu (Buffalo, NY, USA), uveličanje 400x. Za ispitivano tkivo bubrega, uz pomoć specijalnog softveraImageJ Nacionalnog instituta za zdravlje (SAD), i gore navedenih integrisanih podprograma, odredili smo srednju vrednost fraktalnih teksturalnih parametara glomerula (293).

Statistička metodologija

Dobijeni podaci, prethodno uneti u bazu, su obrađeni i prikazani na tabelama i grafikonima uz propratnu diskusiju istih a u zavisnosti od prirode posmatrane varijable.

Deskripcija numeričkih obeležja u našem radu urađena je klasičnim metodama opisne statistike i to aritmetičkom sredinom i medijanom od srednjih vrednosti, a od mera varijabiliteta standardnom devijacijom, koeficijentom varijacije i standardnom greškom, kao i minimalnom i maksimalnom vrednošću. Relativni brojevi su korišćeni u svim tabelama.

Distribucija numeričkih varijabli u našem radu proverena je testom po Kolmogorov Smirnovu, a testirana je normalna raspodela. Kod varijabli koje su zadovoljile ovaj kriterijum, odnosno imale normalnu raspodelu, u daljoj analizi korišćene su parametarske metode, a kod onih koje nisu rađena je i neparametarska provera.

U analizi rezultata, u zavisnosti od prirode samih varijabli, korišćeni su Pirsonov hi kvadrat test, i to u obliku testova slaganja i tablica kontingencija, za poređenje razlike između učestalosti kod neparametarskih obeležja i to za jedno odnosno dva obeležja.

Za poređenje prosečnih vrednosti parametarskih obeležja upotrebili smo Studentov t test za dve grupe podataka. Kao neparametarske dopune kod nezavisnih uzoraka primenjen je test sume rangova (po Mann Whitney), a kod zavisnih test ekvivalentnih parova (po Wilcoxonu).

Kod analize povezanosti naših karakteristika upotrebljene su metode jednostruke parametarske korelacije i regresije, kao i neparametarska korelacija (po Spirmanu), naravno u zavisnosti od raspodele podataka.

Kod analize promene vrednosti analiziranih parametara u 4 vremena (na dan biopsije bubrega, posle 6, 12 i 24 meseca) upotrebljena je dvofaktorska analiza varijanse (ANOVA) za ponovljena merenja, sa Fišerovom procedurom za međugrupna (odnosno međuvremenska)

poređenja. Napominjemo da su u ovu analizu uključeni samo ispitanici koji su imali popunjene vrednosti parametara koji su analizirani u sva 4 vremena, pa ih zato uvek ima nešto manje u odnosu na ukupan broj ispitanika, kao i da su, onda, njihove deskriptivne vrednosti (proseci i SD) nešto drugačiji nego kod cele grupe.

U svim primenjenim analitičkim metodama nivo značajnosti bio je na granici od 0.05. Pravljenje baze i analiza iste urađena je u licenciranom SPSS 20.0 paketu.

4. REZULTATI RADA

Kliničko ispitivanje je obuhvatilo 125 ispitanika kod kojih je patohistološkom analizom tkiva bubrega postavljena dijagnoza: fokalno segmentne glomeruloskleroze (FSGS), IgA nefropatije (IgAN), membranoznog glomerulonefritisa (MGN), membranoproliferativnog glomerulonefritisa (MPGN), bolest minimalnih promena (BMP), dijabetesne nefropatije i nefroangioskleroze (DN/ HTA). Tabela 8 prikazuje da nije nađena statistički značajna razlika pri poređenju broja ispitanika po dijagnozama ($\chi^2 = 6.193$, $p > 0.05$).

Tabela 8 Distribucija ispitanika po dijagnozama

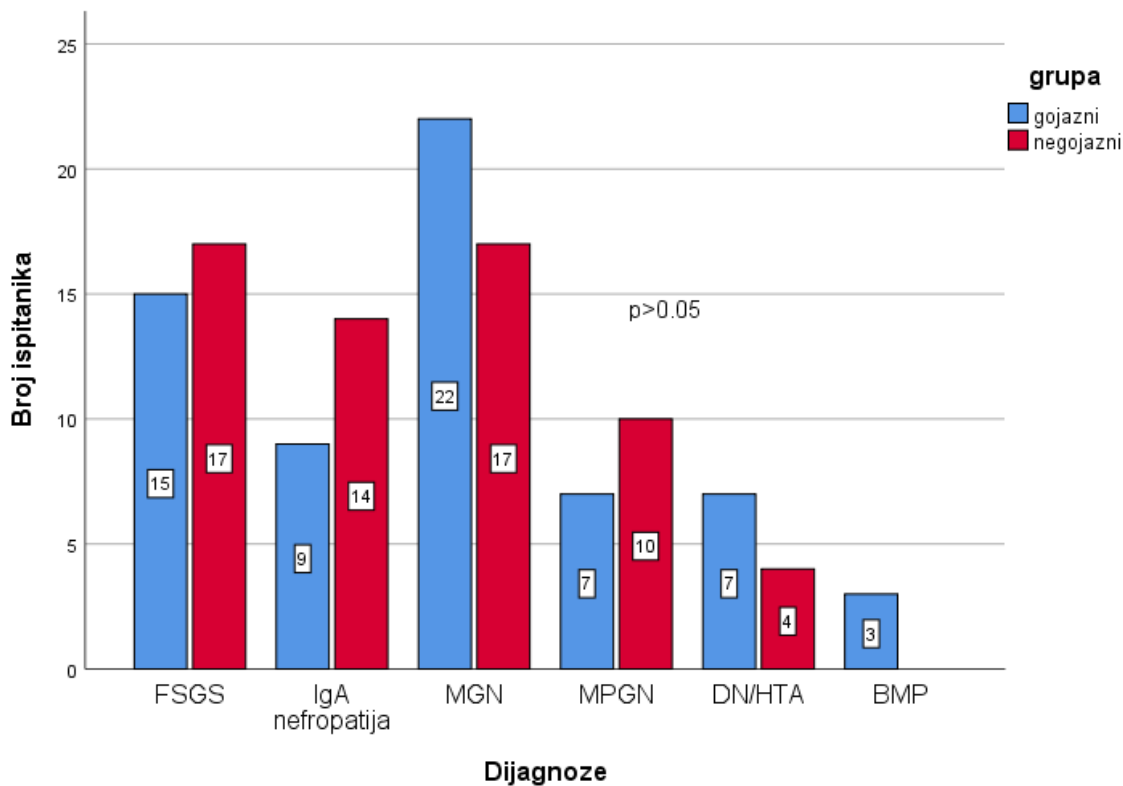
Grupe	FSGS		IgAN		MGN		MPGN		BMP		DN/HTA	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Gojazni	15	23.8	9	14.3	22	34.9	7	11.1	3	4/8	7	11.1
Negojazni	17	27.4	14	22.6	17	27.4	10	16.1	0	0	4	6.5
Ukupno	32	25.6	23	18.4	39	32.2	17	13.6	3	2.4	11	8.8
p= 0.288												

$p > 0.05$

Legenda: FSGS- fokalno segmentna glomeruloskleroza, IgAN- Ig A nefropatija, MGN- membranozni glomerulonefritis, MPGN- membranoproliferativan glomerulonefritis, BMP- bolest minimalnih promena, DN- dijabetesna nefropatija, HTA- hipertenzija(nefroangioskleroza)

Ispitanici su na osnovu vrednosti indeksa telesne mase (BMI) podeljeni u dve grupe: gojazni sa $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ (63 ispitanika) i negojazni sa $BMI < 27 \text{ kg/m}^2$ (62 ispitanika). Razlika u broju gojaznih i negojaznih ispitanika nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 0.009$, $p > 0.05$).

Grafikon 2 prikazuje da je u obe ispitivane grupe, gojaznih i negojaznih, najveći broj ispitanika sa dijagnozom fokalno segmentne glomeruloskleroze i membranoznog glomerulonefritisa (ukupno 37 (58.7%) gojaznih i 34 (54.8%) negojaznih), dok je najmanji broj ispitanika imao dijagnozu bolest minimalnih promena (3(4.8%) gojazna i nijedan negojazan ispitanik).



Grafikon 2 Distribucija ispitanika po dijagnozama

Legenda: FSGS- fokalno segmentna glomeruloskleroza, IgAN- Ig A nefropatija, MGN- membranozni glomerulonefritis, MPGN- membranoproliferativan glomerulonefritis, BMP- bolest minimalnih promena, DN- dijabetesna nefropatija, HTA- hipertenzija(nefroangioskleroza)

4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

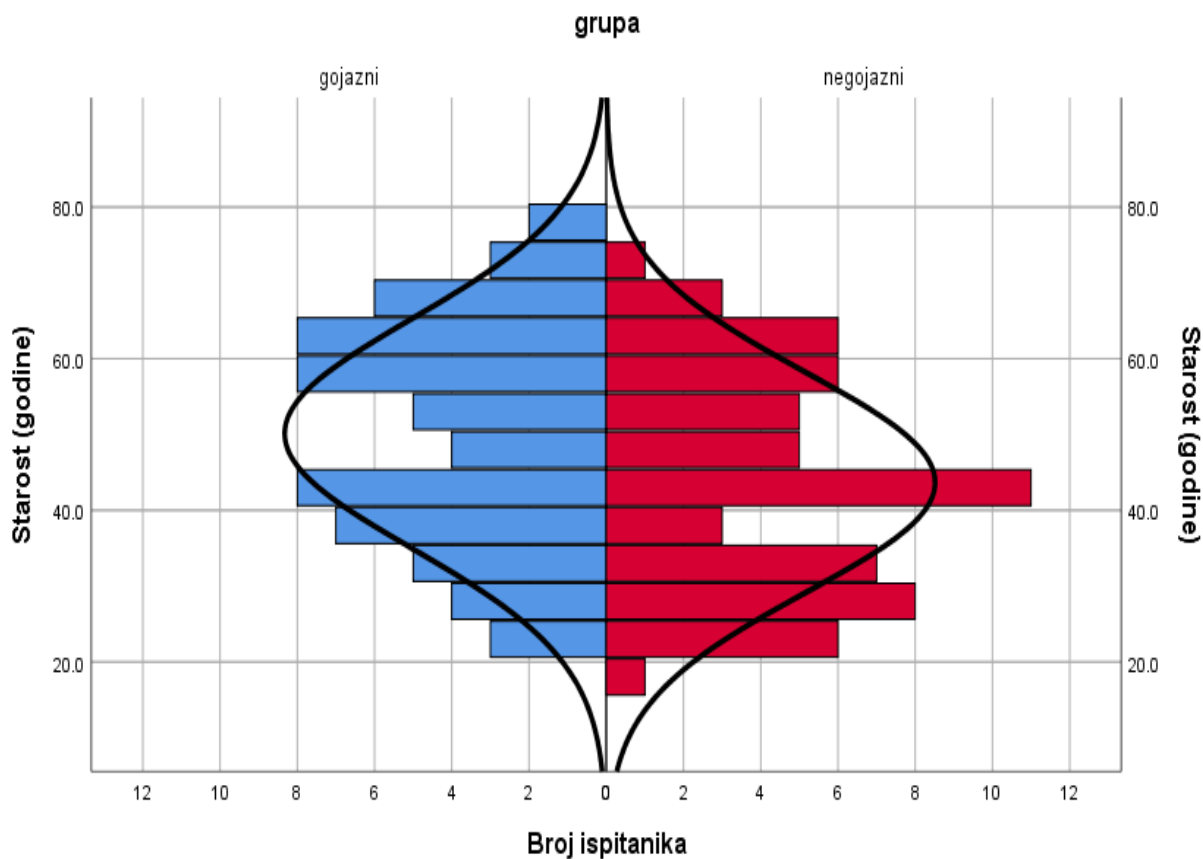
Prosečna starost svih ispitanika iznosila je 46.93 ± 15.10 godina. Najmlađi ispitanik imao je 18 godina, a najstariji 80 godina. Prosečna starost gojaznih ispitanika iznosila je 50.1 ± 15.1 godina (najmlađi ispitanik imao je 21 godinu, a najstariji 80 godina). Prosečna starost negojaznih ispitanika iznosila je 44.1 ± 14.5 godina (najmlađa ispitivana osoba imala je 18 godina, a najstarija 72 godine). Pokazali smo da pri analizi starosti između dve grupe ispitanika nema statistički značajne razlike ($t = 2.109$, $p > 0.05$) (tabela 9).

Tabela 9 Životno doba ispitanika u dve grupe ispitanika

Grupe	Godine života (Prosek \pm SD)	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost
Gojazni	50.1 \pm 15.1	21	80
Negojazni	44.1 \pm 14.5	18	72
Ukupno	46.93 \pm 15.10	18	80

$p > 0.05$

Grafikon 3 prikazuje distribuciju gojaznih i negojaznih ispitanika po godinama starosti.



Grafikon 3 Distribucija gojaznih i negojaznih ispitanika po godinama starosti

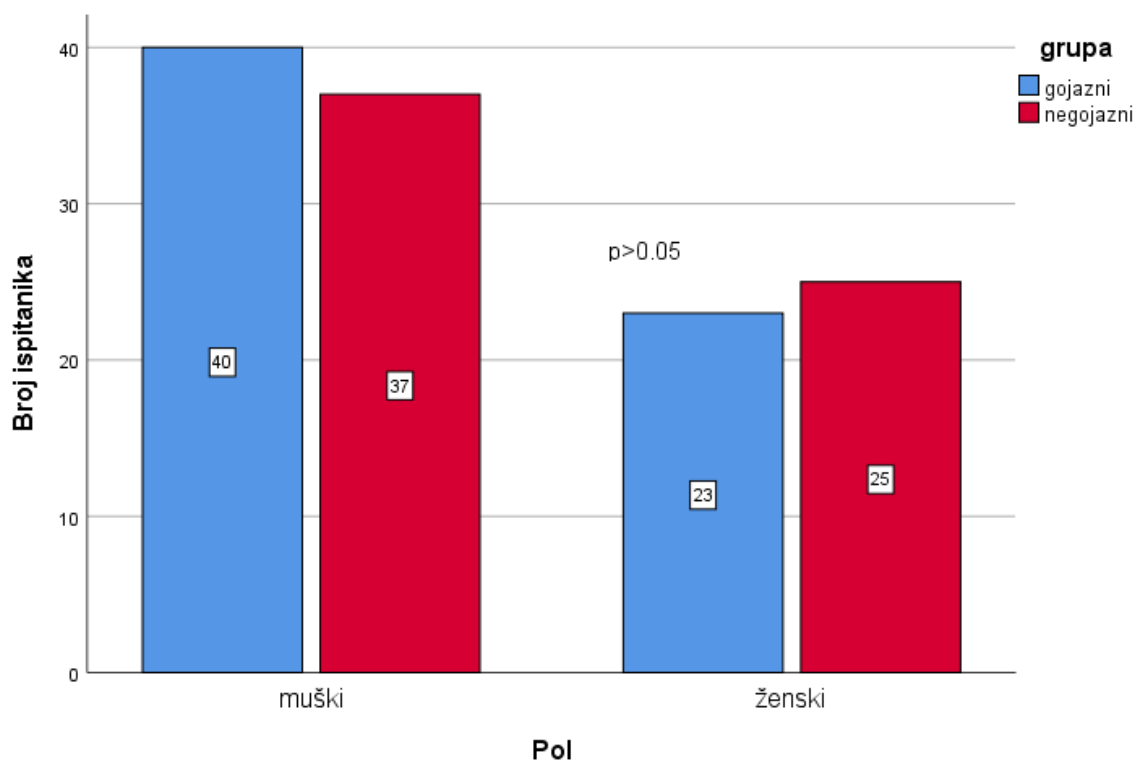
Poređenje ispitanika po polu između dve grupe ispitanika u našem radu pokazalo je da nije nađena statistički značajna razlika ($\chi^2 = 0.192$, $p > 0.05$) (tabela 10).

Tabela 10 Distribucija ispitanika u odnosu na pol

		Pol		Ukupno
		muški	ženski	
Grupa	Gojazni	40	23	63
	Negojazni	37	25	62
Ukupno		77	48	125
p= 0.661				

p > 0.05

Iz grafikona 4 se vidi da je 23 (18.4%) ispitanika ženskog pola bilo gojazno, dok je 25 (20%) bilo negojazno.



Grafikon 4 Učestalost ispitanika u odnosu na pol

4.2. POREĐENJA KARAKTERISTIKA SVIH ISPITANIKA PRE BIOPSIJE BUBREGA

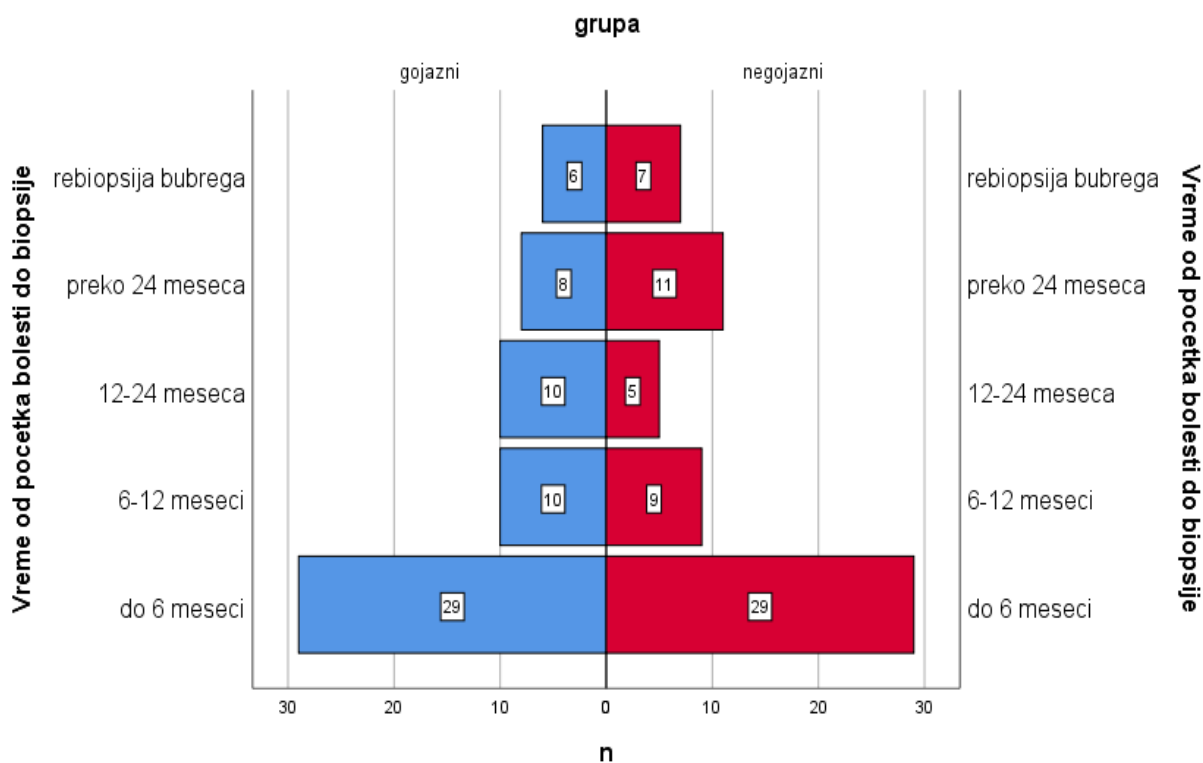
Tabela 11 prikazuje indikacije za biopsiju bubrega u dve grupe ispitanika gojaznih i negojaznih. Najčešća indikacija za biopsiju bubrega u obe grupe bio je nefrotski sindrom (kod 43 (68.3 %) gojaznih i 34 (54.8%) negojaznih ispitanika), dok je eritrociturija bila retka indikacija za biopsiju bubrega (kod 3.2% gojaznih i kod 4.8% negojaznih ispitanika). Nije nađena statistički značajna razlika pri poređenju ispitanika po indikacijama za biopsiju bubrega ($\chi^2 = 2.531, p > 0.05$).

Tabela 11 Indikacije za biopsiju bubrega u dve grupe ispitanika

Grupe	Eritrociturija		Proteinurija		Eritrociturija i proteinurija		Nefrotski sindrom	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Gojazni	2	3.2%	9	14.3%	9	14.3%	43	68.3 %
Negojazni	3	4.8%	11	17.7%	14	22.6%	34	54.8 %
Ukupno	5	4.0%	20	16.0 %	23	18.4%	77	61.6 %
p= 0.470								

p > 0.05

Grafikon 5 prikazuje da u obe ispitivane grupe kod najvećeg broja ispitanika dominira period vremena 0- 6 meseci od početka trajanja bolesti do biopsije bubrega (29 (46%) gojaznih i 29 (47.5%) negojaznih ispitanika). Najmanji broj gojaznih ispitanika imao je dužinu trajanja bolesti do biopsije bubrega preko 24 meseca (8 (12.7%) ispitanika), a negojaznih ispitanika u periodu od 12-24 meseca (5 (8.2%) ispitanika). Rebiopsija bubrega rađena je kod samo 6 (9.5%) gojaznih odnosno 7 (11.5%) negojaznih ispitanika. Nije nađena statistički značajna razlika u poređenju dužine trajanja bolesti pre biopsije bubrega između dve grupe ispitanika ($\chi^2 = 1.774, p > 0.05$).



Grafikon 5 Dužina trajanja bolesti pre biopsije bubrega u dve grupe ispitanika

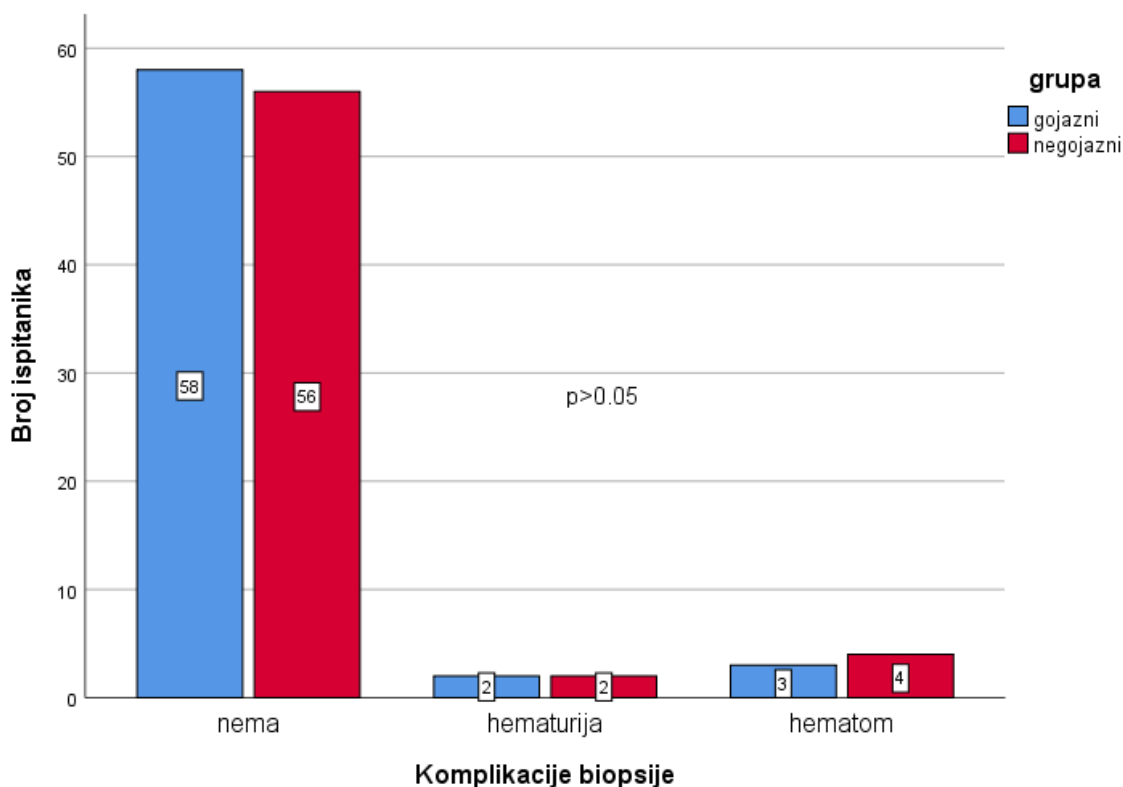
Poređenje ispitanika po nalazu sedimenta urina između dve grupe ispitanika u našem radu pokazalo je da nije bilo statistički značajne razlike ($\chi^2 = 0.884$, $p > 0.05$). Iz tabele 12 se vidi da je, u obe ispitivane grupe, najveći broj ispitanika imao klinički značajan sediment urina (23 (36.5 %) gojaznih i 28 (45.2%) negojaznih ispitanika). Neaktivan sediment urina bio je zastupljen kod najmanjeg broja ispitanika (22 (34.9%) gojaznih i 14 (22.6%) negojaznih ispitanika).

Tabela 12 Aktivnost sedimenta urina u dve grupe ispitanika

Grupe	Neaktivan		Umereno aktivan		Klinički značajan	
	N	%	N	%	N	%
Gojazni	22	34.9%	18	28.6%	23	36.5%
Negojazni	14	22.6%	20	32.3%	28	45.2%
Ukupno	36	28.8%	38	30.4%	51	40.8%
p= 0.914						

p > 0.05

Grafikon 6 prikazuje da u obe ispitivane grupe kod najvećeg broj ispitanika, nakon biopsije bubrega, nije bilo komplikacija (58 (92.1 %) gojaznih i 56 (90.3%) negojaznih ispitanika). Nije nađena statistički značajna razlika pri poređenju ispitanika u odnosu na komplikacije biopsije bubrega ($\chi^2 = 0.170$, p > 0.05).



Grafikon 6 Distribucija komplikacija biopsije bubrega u dve grupe ispitanika

4.3. POREĐENJA BIOHEMIJSKIH PARAMETARA I PARAMETARA FUNKCIONALNOG STATUSA BUBREGA U DVE GRUPE ISPITANIKA

4.3.a. Poređenje biohemijskih parametara i parametara funkcionalnog statusa bubrega u dve grupe ispitanika na dan biopsije bubrega

Gojazni ispitanici su na dan biopsije bubrega imali statistički značajno više prosečne vrednosti BMI ($t=14.123$) i triglicerida seruma ($z= 2.131$) u poređenju sa negojaznim ispitanicima. Poređenjem prosečnih vrednosti hemoglobina ($t= 1.012$), ukupnih proteina seruma ($t= 0.935$), albumina seruma ($t= 0.928$) kao i holesterola ($t= 0.456$; $p>0.05$) nije bilo statistički značajne razlike između dve grupe ispitanika (tabela 13). Neparametarska provera, neophodna zbog ogromnih SD, potvrdila je rezultat t testa.

Tabela 13 Prosečna, minimalna i maksimalna vrednost BMI, hemoglobina, proteina, albumina, triglicerida i holesterola na dan biopsije bubrega u dve grupe ispitanika

Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
BMI (kg/ m ²)	Gojazni	31.08±3.62	27.30	37.00	0.000**
	Negojazni	23.42±2.23	21.20	26.90	
Hemoglobin (g/ l)	Gojazni	131.14±19.59	92.00	182.00	0.313
	Negojazni	134.72±19.97	96.00	184.00	
Proteini (g/l)	Gojazni	52.66± 12.66	30.00	79.00	0.352
	Negojazni	54.79± 12.74	33.00	82.00	
Albumini (g/ l)	Gojazni	31.53± 9.52	15.00	46.00	0.355
	Negojazni	33.12±9.63	15.00	50.00	
Holesterol (mmol/ l)	Gojazni	7.02± 2.36	3.36	12.70	0.649
	Negojazni	6.85± 2.25	3.08	12.36	
Trigliceridi (mmol/ l)	Gojazni	2.76± 1.39	1.10	8.87	0.049*
	Negojazni	2.20± 1.30	0.45	6.50	

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Legenda: BMI - indeks telesne mase (prema eng. body mass index)

Tabela 14 Prosečna, minimalna i maksimalna vrednost kreatinina, jačine glomerulske filtracije procenjenje formulama CKD-EPI i Cockcroft-Gault# i proteinurije/24h urin na dan biopsije bubrega u dve grupe ispitanika

Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
Kreatinin (μmol/l)	Gojazni	122.14±87.56	32.00	540.00	0.022*
	Negojazni	93.66±41.40	40.00	232.00	
CKD - EPI (ml/ min/1.73m²)	Gojazni	71.52± 31.15	8.80	132.50	0.006**
	Negojazni	86.36± 27.63	23.90	135.00	
Cockcroft-Gault# (ml/ min)	Gojazni	62.29± 27.53	10.00	121.20	0.000**
	Negojazni	96.30± 38.80	32.00	194.00	
Proteinurija/24h (g/dan)	Gojazni	6.11± 4.94	0.61	27.60	0.048*
	Negojazni	4.47± 4.95	0.15	33.00	

* p< 0.05, **p< 0.01

Legenda: CKD- EPI -Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation, Cockcroft- Gault # : za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/min)

Na dan biopsije bubrega gojazni ispitanici su imali statistički značajno više prosečne vrednosti serumskog kreatinina ($z= 1.988$) kao i statistički značajno više prosečne vrednosti proteinurije u 24h urinu ($z= 2.469$) u odnosu na negojazne ispitanike. Nađena je visoko statistički značajna razlika u jačini glomerulske filtracije procenjene formulama CKD- EPI ($z= 2.661$) i Cockcroft-Gault# ($z= 5.269$) između dve grupe ispitanika (tabela 14). Neparametarska provera, neophodna zbog ogromnih SD, potvrdila je rezultat t testa.

4.3.b. Poređenje biohemijskih parametara i parametara funkcionalnog statusa bubrega nakon 6 meseci praćenja u dve grupe ispitanika

Tabela 15 prikazuje da su, 6 meseci nakon biopsije bubrega, gojazni ispitanici imali značajno više prosečne vrednosti BMI ($t=12.886$) u poređenju sa negojaznim ispitanicima. Prosečne vrednosti hemoglobina ($t=-0.528$), proteina seruma ($t=-1.436$), albumina seruma ($t= -1.371$), holesterola ($t= 0.546$) i triglicerida ($t= 0.732$) se nisu statistički značajno razlikovale između grupa. Neparametarska provera, neophodna zbog ogromnih SD, potvrdila je rezultat t testa.

Tabela 15 Prosečna, minimalna i maksimalna vrednost BMI, hemoglobina, proteina, albumina, triglicerida i holesterola nakon 6 meseci praćenja u dve grupe ispitanika

Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
BMI (kg/ m ²)	Gojazni	30.68±3.44	27.00	36.80	0.000**
	Negojazni	23.13±2.35	21.00	26.80	
Hemoglobin (g/ l)	Gojazni	135.97±19.48	85.00	174.00	0.599
	Negojazni	138.00±15.91	96.00	176.00	
Proteini (g/l)	Gojazni	58.91± 10.37	40.00	79.00	0.155
	Negojazni	62.00± 9.58	36.00	80.00	
Albumini (g/l)	Gojazni	35.95± 6.90	20.00	48.00	0.174
	Negojazni	38.12± 7.83	18.00	51.00	
Holesterol (mmol/ l)	Gojazni	6.44± 1.95	3.90	11.74	0.586
	Ne gojazni	6.25± 2.16	3.40	11.58	
Trigliceridi (mmol/ l)	Gojazni	2.33± 1.30	1.10	7.40	0.466
	Negojazni	2.13± 1.30	0.80	5.50	

**p<0.01

Legenda: BMI - indeks telesne mase (prema eng. body mass index)

Šest meseci nakon biopsije bubrega, postojala je visoko statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault# ($t=5.353$) između gojaznih i negojaznih ispitanika. Nije nađena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima serumskog kreatinina ($t= 0.510$) kao ni u prosečnim vrednostima proteinurije u 24h urinu ($t=1.398$) između dve grupe ispitanika (tabela 16). Neparametarska provera, neophodna zbog ogromnih SD, potvrdila je rezultat t testa.

Tabela 16 Prosečna, minimalna i maksimalna vrednost kreatinina, jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault# i proteinurije u 24h urinu nakon 6 meseci praćenja u dve grupe ispitanika

Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
Kreatinin (μmol/l)	Gojazni	108.88±77.41	51.00	483.00	0.611
	Negojazni	100.48±75.06	49.00	522.00	
Cockcroft-Gault# (ml/ min)	Gojazni	58.65±25.81	10.00	135.00	0.000**
	Negojazni	98.45±39.10	63.00	141.00	
Proteinurija/24h (g/dan)	Gojazni	4.08± 4.46	0.01	22.00	0.166
	Negojazni	2.87± 3.44	0.00	14.70	

** $p<0.01$

Legenda: Cockcroft- Gault# : za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

4.3.c. Poređenje biohemijskih parametara i parametara funkcionalnog statusa bubrega nakon 12 meseci praćenja u dve grupe ispitanika

Tabela 17 prikazuje prosečne vrednosti BMI, hemoglobina, proteina seruma, albumina seruma, holesterola i triglicerida u gojaznih i negojaznih ispitanika 12 meseci nakon biopsije bubrega. Nađena je visoko statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima BMI ($t= 12.062$) i statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima proteina seruma ($t= 2.172$) između dve grupe ispitanika. U prosečnim vrednostima hemoglobina ($t= 0.397$), albumina seruma ($t= 1.153$), holesterola ($t= 1.319$) kao i triglicerida ($t= 1.194$) nije bilo statistički značajne razlike između gojaznih i negojaznih ispitanika 12 meseci nakon biopsije bubrega (tabela 17).

Tabela 17 Prosečna, minimalna i maksimalna vrednost BMI, hemoglobina, proteina, albumina, triglicerida i holesterola nakon 12 meseci praćenja u dve grupe ispitanika

Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
BMI (kg/ m²)	Gojazni	30.30±3.41	26.60	36.40	0.000**
	Negojazni	22.97±2.16	20.70	26.40	
Hemoglobin (g/l)	Gojazni	134.26±17.62	89.00	161.00	0.693
	Negojazni	135.90±16.22	95.00	170.00	
Proteini (g/l)	Gojazni	61.20±8.63	41.00	77.00	0.034*
	Negojazni	65.56± 7.71	42.00	77.00	
Albumini (g/l)	Gojazni	37.42± 7.13	21.00	49.00	0.253
	Ne gojazni	39.34± 6.39	24.00	50.00	
Holesterol (mmol/l)	Gojazni	7.99± 10.76	3.90	11.80	0.192
	Negojazni	5.45± 1.83	3.00	11.58	
Trigliceridi (mmol/l)	Gojazni	3.42± 7.39	1.00	8.50	0.237
	Negojazni	1.84± 1.11	0.50	4.79	

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Legenda: BMI - indeks telesne mase (prema eng. body mass index)

Tabela 18 Prosečna, minimalna i maksimalna vrednost kreatinina, jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft- Gault# i proteinurije u 24h urinu nakon 12 meseci praćenja u dve grupe ispitanika

Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
Kreatinin (μmol/l)	Gojazni	107.80±72.46	51.00	453.00	0.285
	Negojazni	92.68± 33.75	49.00	180.00	
Cockcroft-Gault# (ml/ min)	Gojazni	55.93±22.84	15.00	110.00	0.000**
	Negojazni	95.39±34.98	49.00	151.00	
Proteinurija/24h (g/dan)	Gojazni	3.11± 3.45	0.07	14.00	0.029*
	Negojazni	1.55± 1.97	0.06	8.00	

* p< 0.05, ** p< 0.01

Legenda: Cockcroft- Gault # : za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

Tabela 18 prikazuje prosečne vrednosti serumskog kreatinina, proteinurije u 24h urinu i jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault# 12 meseci nakon biopsije bubrega u dve grupe ispitanika. Uočava se visoko statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault# (t=5.234) kao i statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima proteinurije u 24h urinu (t= 2.228). U prosečnim vrednostima serumskog kreatinina (t= 1.077), 12 meseci nakon biopsije bubrega, nije bilo statistički značajne razlike između gojaznih i negojaznih ispitanika (tabela 18).

4.3.d. Poređenje biohemijskih parametara i parametara funkcionalnog statusa bubrega nakon 24 meseci praćenja u dve grupe ispitanika

Na tabeli 19 prikazane su prosečne vrednosti BMI, hemoglobina, proteina seruma, albumina seruma, holesterola i triglicerida 24 meseca nakon biopsije bubrega između dve grupe ispitanika. Kako se može videti gojazni su imali značajno više prosečne vrednosti BMI ($t=11.114$) u odnosu na negojazne ispitanike. U prosečnim vrednostima hemoglobina ($t=0.332$), proteina seruma ($t=0.167$), albumina seruma ($t=-0.178$), holesterola ($t=0.833$) i triglicerida ($t=0.749$) nije nađena statistički značajna razlika, 24 meseca nakon biopsije bubrega, između dve grupe ispitanika.

Tabela 19 Prosečna, minimalna i maksimalna vrednost BMI, hemoglobina, proteina, albumina, triglicerida i holesterola nakon 24 meseca praćenja u dve grupe ispitanika

Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
BMI (kg/m²)	Gojazni	30.17±3.40	26.60	36.40	0.000**
	Negojazni	22.90±2.16	20.70	26.40	
Hemoglobin (g/l)	Gojazni	140.11±16.78	100.00	173.00	0.742
	Negojazni	138.33±18.86	95.00	170.00	
Proteini (g/l)	Gojazni	63.67± 9.50	36.00	79.00	0.868
	Negojazni	63.03± 15.94	6.00	77.00	
Albumini (g/l)	Gojazni	38.07± 7.48	20.00	49.00	0.860
	Negojazni	38.55±10.53	2.00	50.00	
Holesterol (mmol/l)	Gojazni	11.24± 27.93	1.50	8.55	0.410
	Negojazni	5.73± 1.49	3.90	9.41	
Trigliceridi (mmol/l)	Gojazni	2.22± 0.90	1.07	4.97	0.458
	Negojazni	1.97± 1.24	0.93	5.60	

** $p < 0.01$

Legenda: BMI - indeks telesne mase (prema eng. body mass index)

Tabela 20 prikazuje prosečne vrednosti serumskog kreatinina, jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault# i proteinurije u 24h urinu 24 meseca nakon biopsije bubrega u dve grupe ispitanika. Analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault# ($t=2.329$) između dve grupe ispitanika, dok nije postojala statistički značajna razlika u poređenju prosečnih vrednosti serumskog kreatinina ($t= 0.432$) kao i prosečnih vrednosti proteinurije u 24h urinu ($t= 1.178$) (tabela 20). I ovde je rađena neparametarska provera t testa zbog velikih SD u vrednostima serumskog kreatinina.

Tabela 20 Prosečna, minimalna i maksimalna vrednost kreatinina, jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault# i proteinurije u 24h urinu nakon 24 meseca praćenja u dve grupe ispitanika

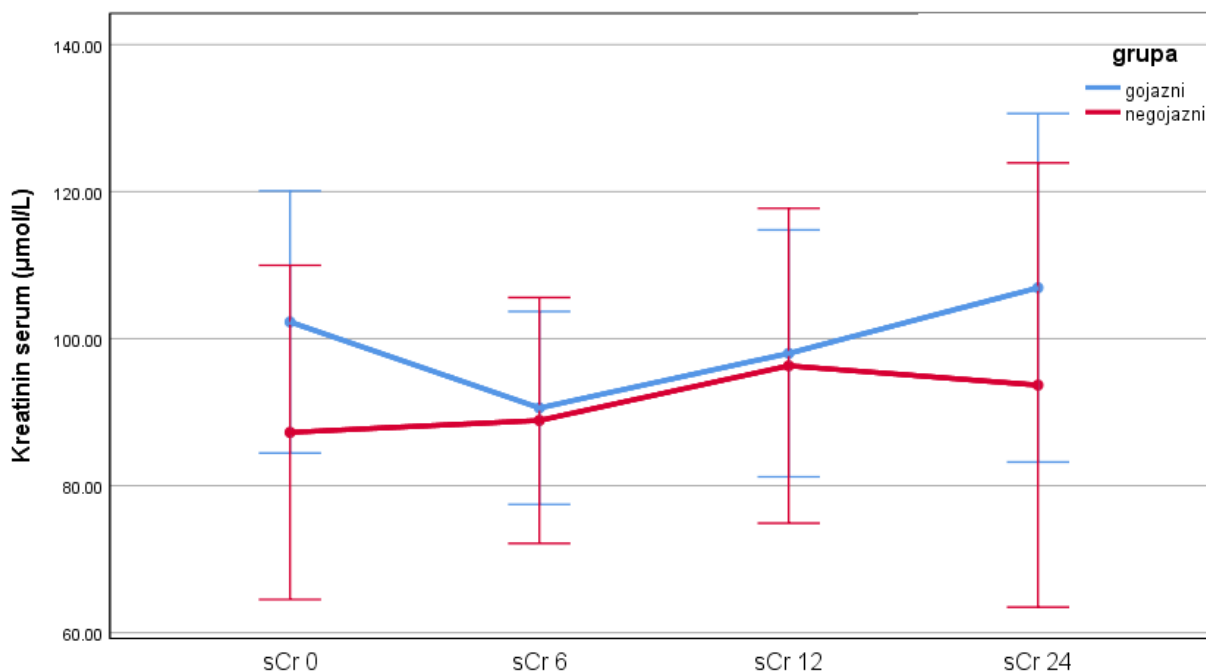
Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Gojazni	108.18±70.04	47.00	382.00	0.668
	Negojazni	100.16±43.67	55.00	222.00	
Cockcroft-Gault# (ml/ min)	Gojazni	57.70±26.41	10.00	125.00	0.026*
	Negojazni	81.71±36.98	47.00	137.00	
Proteinurija/24h (g/ dan)	Gojazni	3.08± 4.79	0.14	23.58	0.245
	Negojazni	1.67± 1.93	0.06	7.50	

* $p < 0.05$

Legenda: Cockcroft- Gault #- za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

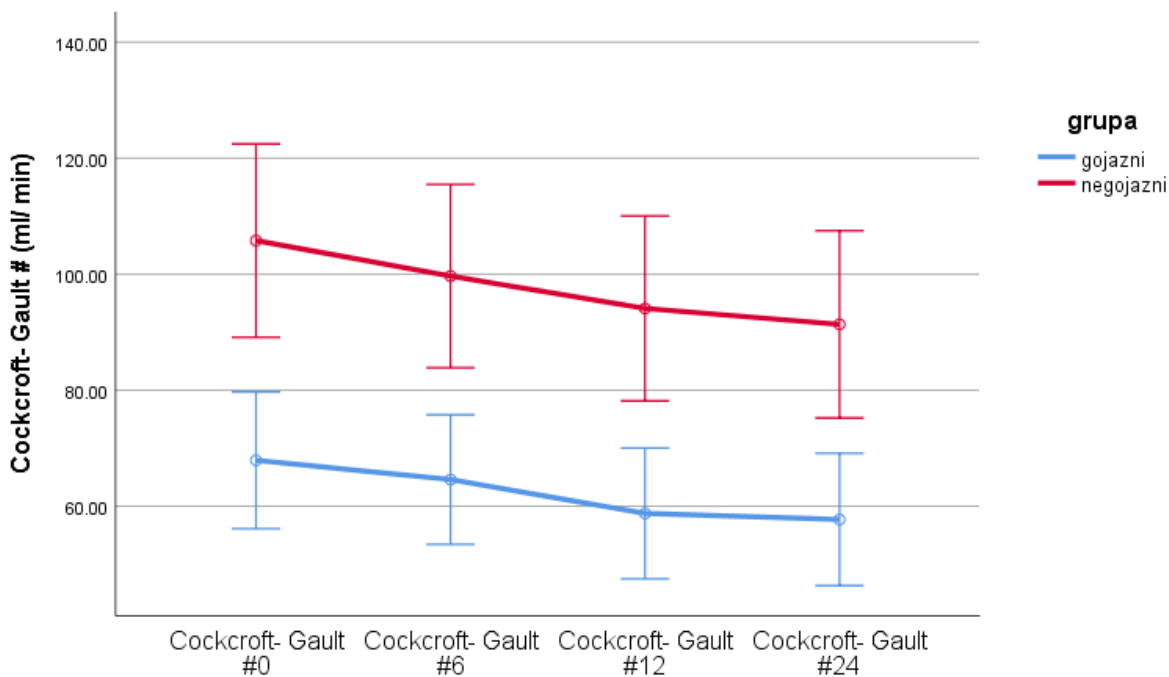
4.3.e. Kretanje ispitivanih parametara tokom vremenskog perioda praćenja u dve grupe ispitanika

Grafikon 7 pokazuje kretanje bubrežne funkcije merene koncentracijom kreatinina u serumu na dan biopsije bubrega, 6, 12 i 24 meseca nakon biopsije bubrega. Analiza je pokazala da u obe grupe ispitanika nije došlo do statistički značajne promene koncentracije serumskog kreatinina ($F = 1.352$, $p > 0.05$) ako se posmatra vreme na dan biopsije i nakon 24 meseca. Između dve grupe nije bilo značajne razlike u smeru i intenzitetu promene koncentracije serumskog kreatinina ($F = 0.498$, $p > 0.05$). Promena koncentracija serumskog kreatinina sve vreme bila je bez značaja osim u periodu na dan biopsije bubrega, gde je početna koncentracija serumskog kreatinina bila značajno viša u gojaznih ispitanika što se ponovilo i 24 meseca nakon biopsije.



Grafikon 7 Koncentracija kreatinina u serumu na dan biopsije, nakon 6, 12 i 24 meseca praćenja u dve grupe ispitanika

Na grafikonu 8 prikazano je kretanje bubrežne funkcije mereno jačinom glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault# na dan biopsije bubrega kao i 6, 12 i 24 meseca nakon biopsije.



Grafikon 8 Jačina glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft- Gault# na dan biopsije, nakon 6, 12 i 24 meseca praćenja u dve grupe ispitanika

Analiza je pokazala da je došlo do statistički značajnog pada prosečnih vrednosti jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault# u obe grupe ispitanika ako se posmatra vreme pre biopsije i 24 meseca posle iste ($F = 3.094$, $p < 0.05$). Između posmatranih grupa nije bilo značajne razlike u smeru i intenzitetu promene jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault# ($F = 0.057$, $p > 0.05$). Poređenja između vremena pokazala su da je pad jačine glomerulske filtracije procenjene Cockcroft- Gault# formulom sve vreme bio statistički značajan u obe grupe ispitanika.

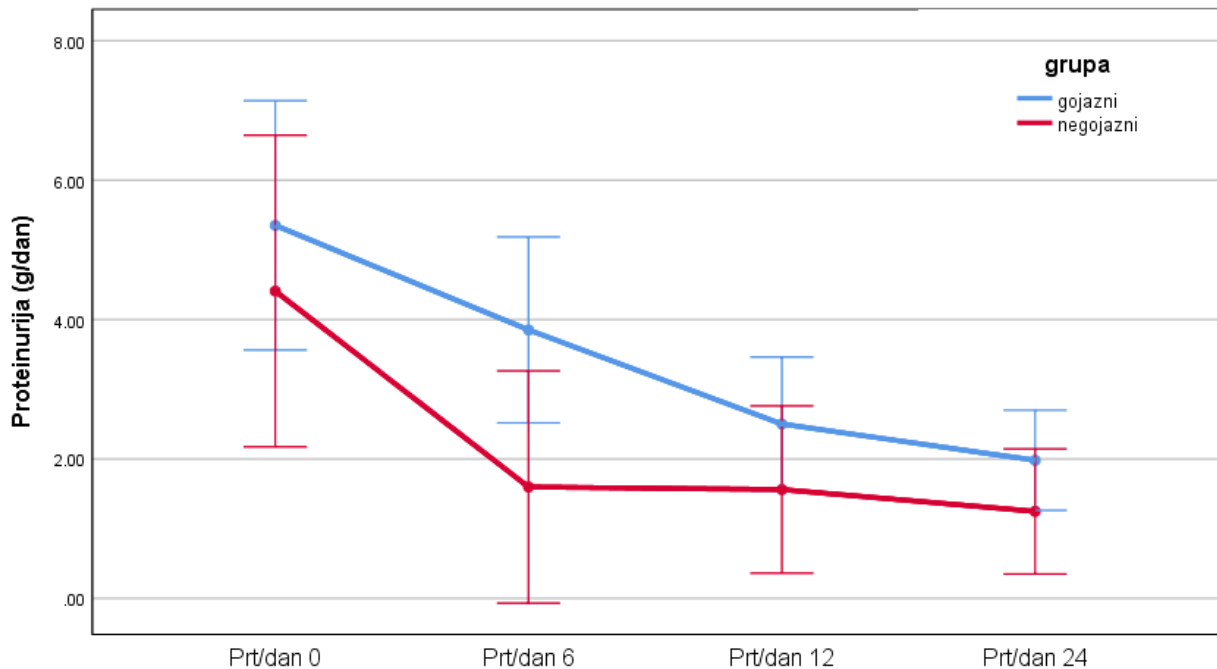
Smanjenje jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft- Gault# posle 24 meseca u odnosu na početnu vrednost u gojaznih iznosilo je 14.7%, a u negojaznih ispitanika 13.7%, ali bez statistički značajne razlike između grupa (grafikon 8).

Grafikon 9 prikazuje kretanje vrednosti proteinurije u 24h urinu (A), serumske koncentracije proteina (B) i albumina (C) u gojaznih i negojaznih ispitanika na dan biopsije, 6, 12 i 24 meseca nakon biopsije bubrega.

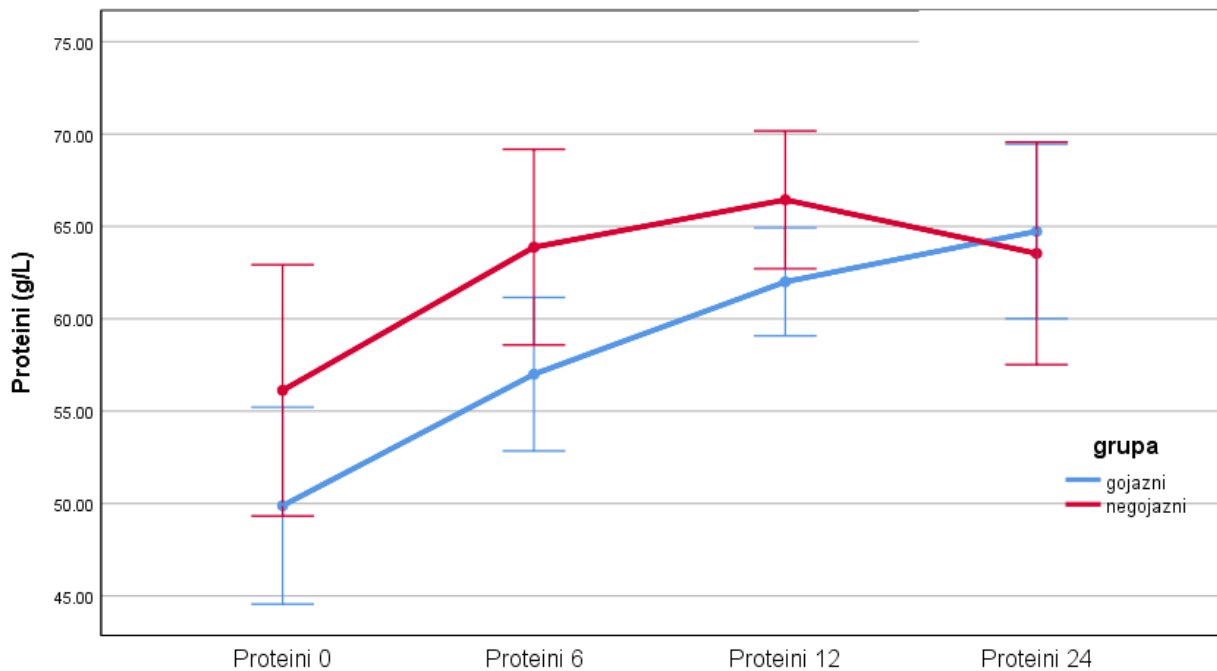
Analiza je pokazala da u obe grupe ispitanika, dolazi do visoko statistički značajnog smanjenja proteinurije ($F = 8.490$, $p < 0.01$), visoko statistički značajnog porasta koncentracije serumskih proteina ($F = 16.182$, $p < 0.01$) kao i serumskih albumina ($F = 6.255$, $p < 0.01$) ako se posmatra vreme na dan biopsije i nakon 24 meseci. Između posmatranih grupa nije bilo značajne razlike u smeru i intenzitetu promene proteinurije ($F = 1.181$, $p > 0.05$) kao ni promene serumskih proteina ($F = 1.571$, $p > 0.05$) i albumina ($F = 1.714$, $p > 0.05$). Poređenja između vremena pokazala su je da je smanjenje proteinurije sve vreme bilo značajno, porast koncentracija serumskih proteina i albumina sve vreme je bio značajan osim u periodu od 12 do 24 meseca nakon biopsije, gde je promena bila značajna u grupi gojaznih ispitanika, dok u negojaznih nije bila, čak je i opadala.

Smanjenje proteinurije u 24h urinu posle 24 meseca u odnosu na početnu vrednost u gojaznih iznosilo je 62.9%, a u negojaznih ispitanika 71.8%, ali bez statistički značajne razlike između grupa.

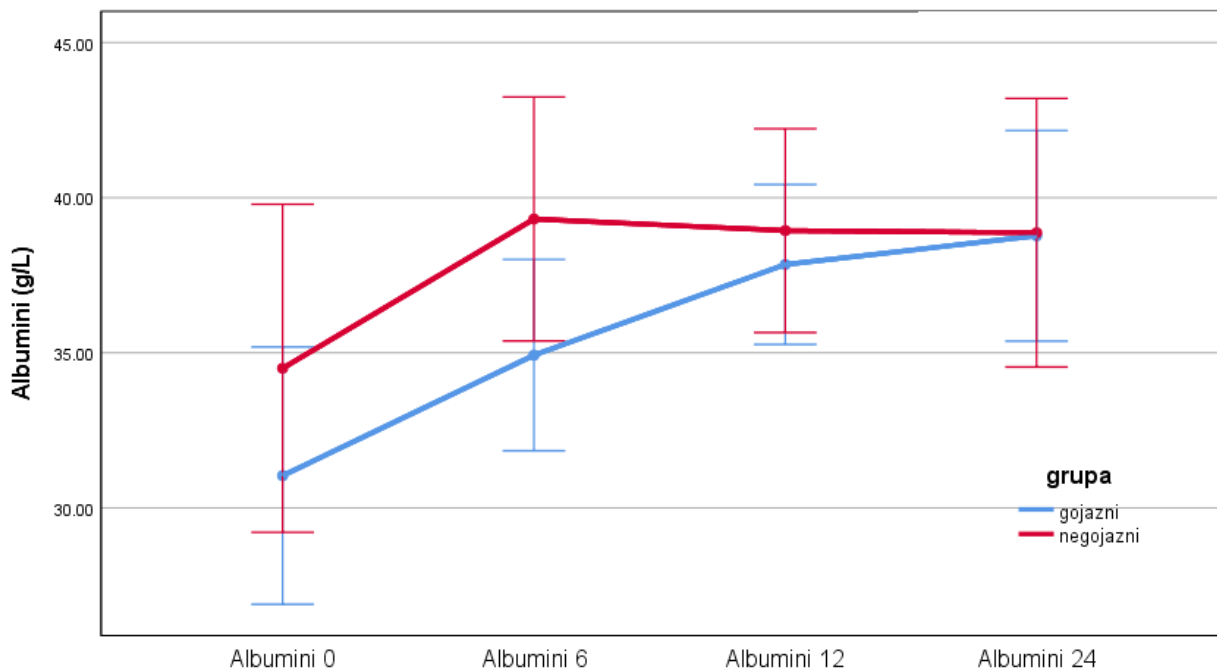
A



B



C

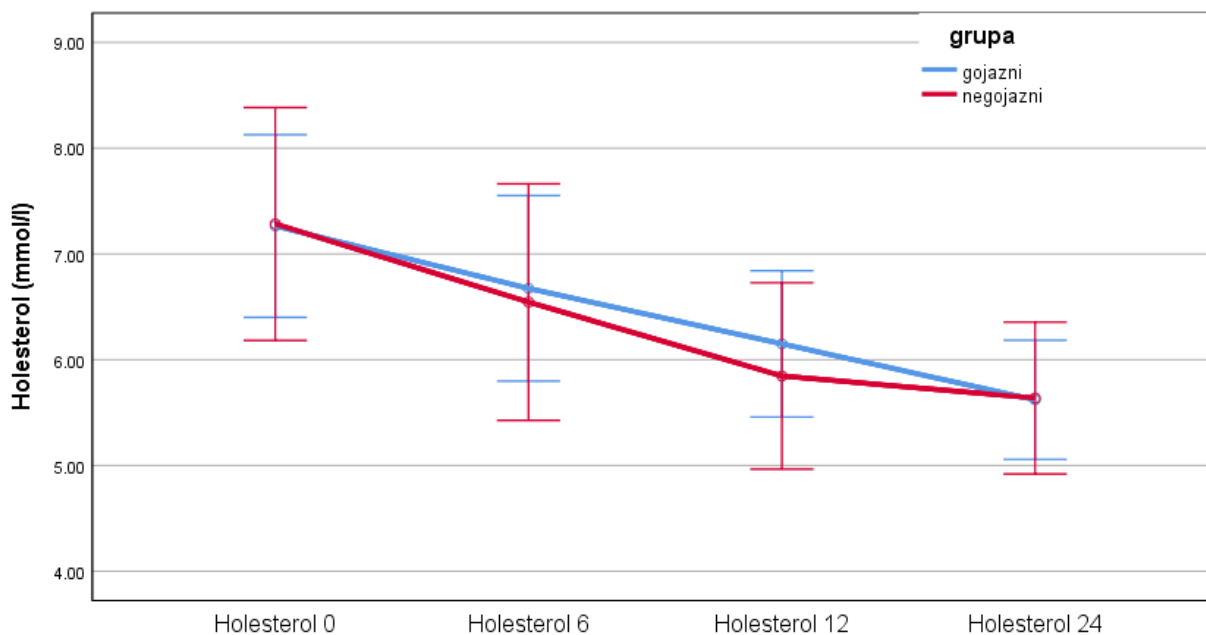


Grafikon 9 Vrednosti proteinurije (A), koncentracija proteina seruma (B) i albumina seruma (C) na dan biopsije, nakon 6, 12 i 24 meseca praćenja u dve grupe ispitanika

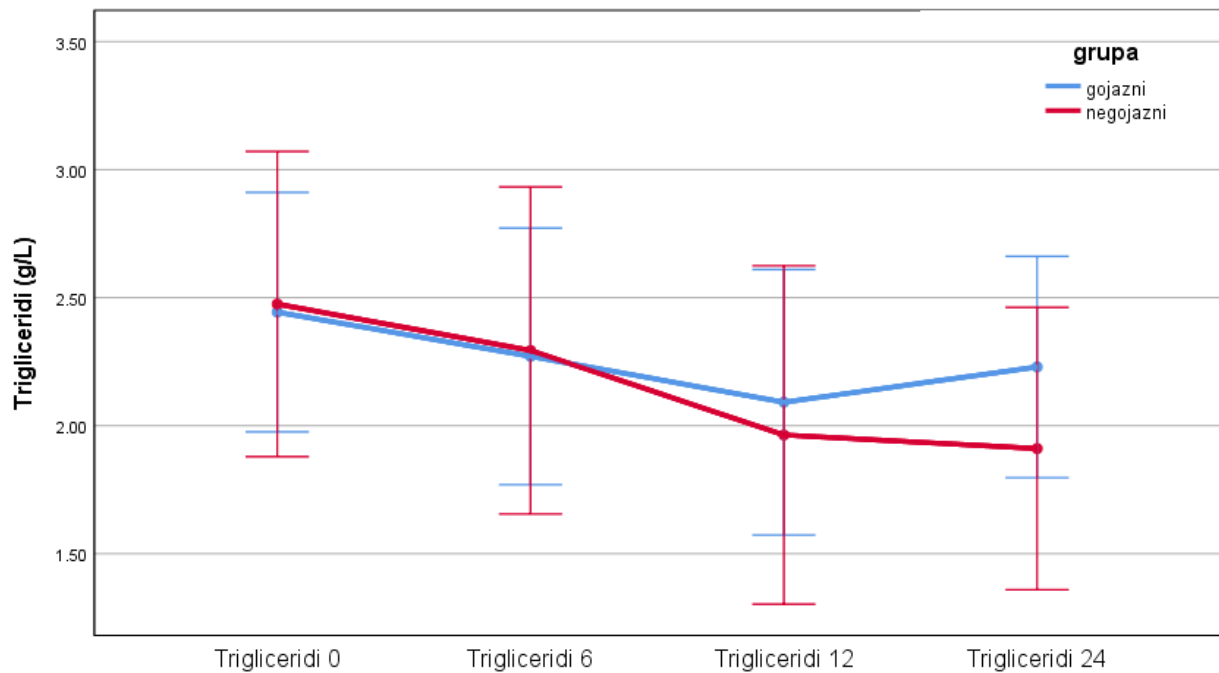
Na grafikonu 10 je prikazano kretanje koncentracije serumskog holesterola (A) i serumskih triglicerida (B) na dan biopsije, 6, 12 i 24 meseca nakon biopsije bubrega.

Analiza je pokazala da je došlo do statistički visoko značajnog smanjenja koncentracije serumskog holesterola ($F = 8.258$, $p < 0.01$) i statistički značajnog smanjenja koncentracije serumskih triglicerida ($F = 3.319$, $p < 0.05$) ako se posmatra vreme na dan biopsije i nakon 24 meseca praćenja u dve grupe ispitanika. Između posmatranih grupa nije bilo značajne razlike u smeru i intenzitetu promene serumске koncentracije holesterola ($F = 0.911$, $p > 0.05$) kao ni serumске koncentracije triglicerida ($F = 0.487$, $p > 0.05$). Poređenje između vremena je pokazalo da je smanjenje koncentracije serumskog holesterola sve vreme bilo značajno, dok je smanjenje serumskih triglicerida sve vreme je bio značajno, osim u periodu od 12 do 24 meseca nakon biopsije bubrega, gde je promena bila značajna u grupi negojaznih, a kod gojaznih nije bila, čak je i porasla.

A



B



Grafikon 10 Koncentracija holesterola seruma (A) i koncentracija triglicerida seruma (B) na dan biopsije, nakon 6, 12 i 24 meseca praćenja u dve grupe ispitanika

4.4. PRIMENJENA TERAPIJA NAKON 6 MESECI LEČENJA U DVE GRUPE ISPITANIKA

Tabela 21 prikazuje da 6 meseci nakon lečenja kod naših ispitanika nije bilo statistički značajne razlike ($\chi^2 = 1.580$, $p > 0.05$) u vrsti primenjene terapije. Simptomatska terapija je primenjena kod 13(29.5%) gojaznih odnosno 17(42.5%) negojaznih ispitanika, kortikosteroidi su primenjeni kod 21(47.4%) gojaznih i 15 (37.5%) negojaznih ispitanika. Ukupno 11(13.1%) ispitanika dobijalo je kombinaciju simptomatske i kortikosteroidne terapije (tabela 21).

Tabela 21 Vrsta primenjene terapije nakon 6 meseci lečenja u dve grupe ispitanika

	Simptomatska		Kst		Ostala terapija		Simpomatska+Kst	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Gojazni	13	29.5%	21	47.4%	4	9.1%	6	13.6%
Negojazni	17	42.5%	15	37.5%	3	7.5%	5	12.5%
Ukupno	30	35.7%	36	42.9%	7	8.3%	11	13.1 %
p= 0.664								

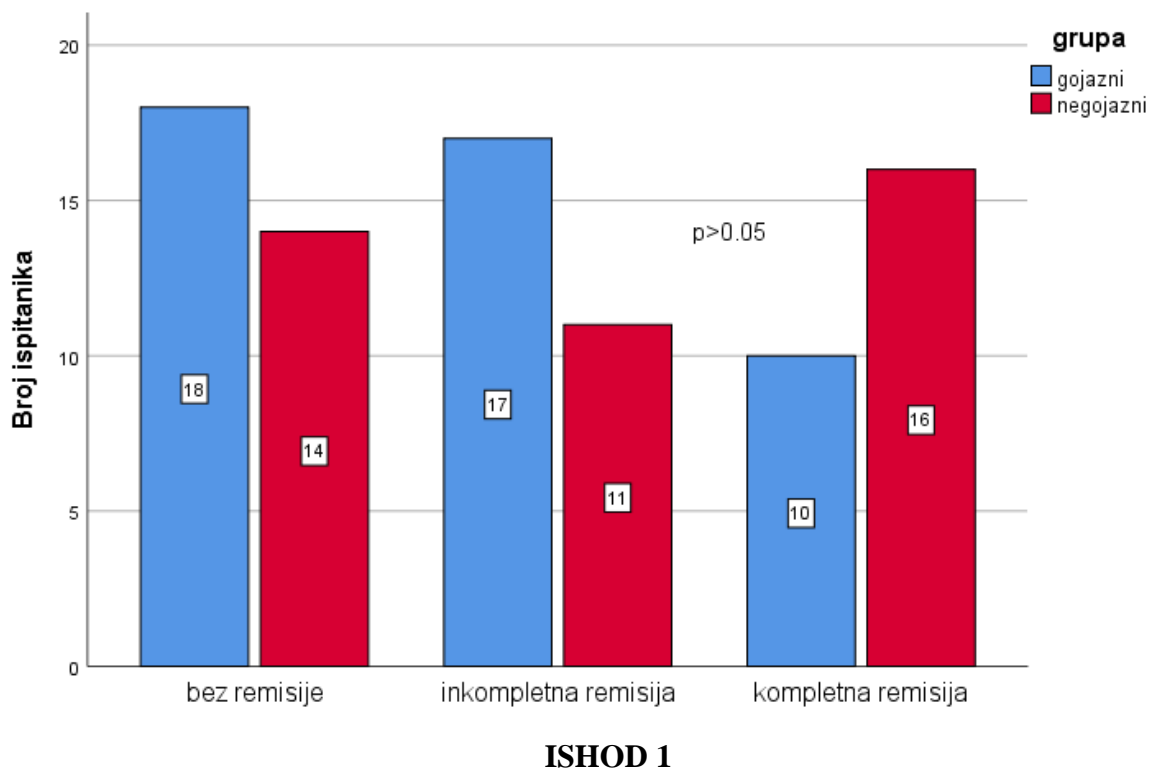
$p > 0.05$

Legenda: Kst- kortikosteroidi

4.5. POREĐENJE ISPITANIKA PREMA ISHODU LEČENJA

Ishod bolesti je praćen posle 6 meseci (ISHOD 1), 12 meseci (ISHOD 2) i 24 meseca (ISHOD 3) od započinjanja terapije.

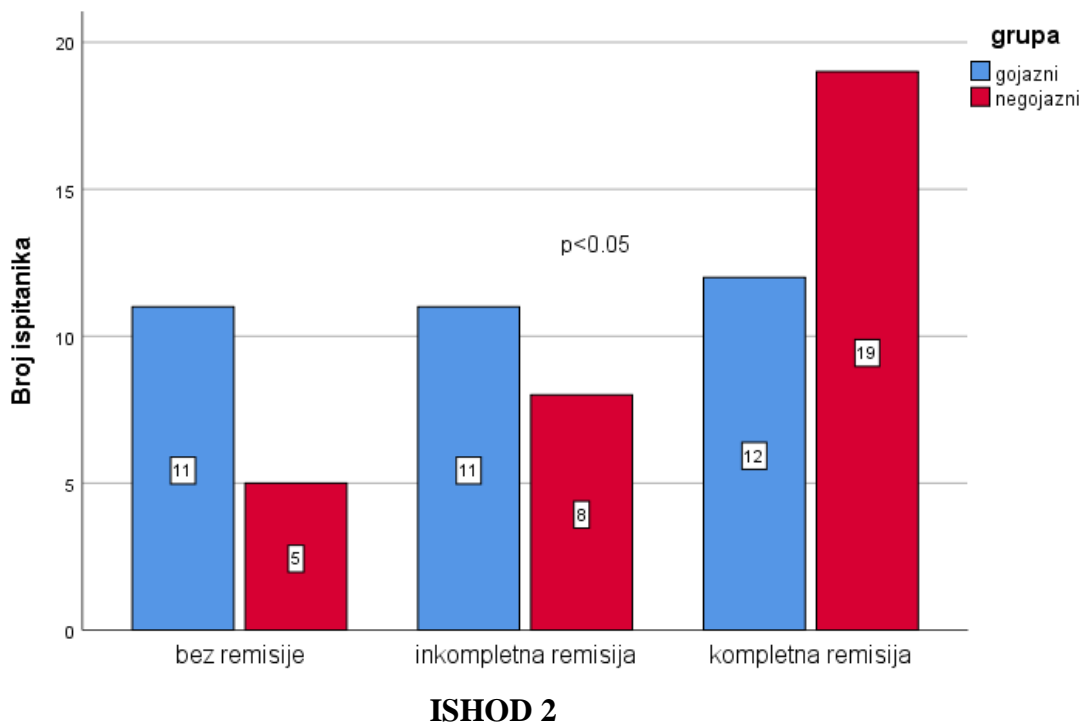
Šest meseci nakon započinjanja lečenja, između gojaznih i negojaznih ispitanika, nije bilo statistički značajne razlike u ishodu lečenja (ISHOD 1) ($\chi^2 = 2.991$, $p > 0.05$). Grafikon 11 prikazuje da je, nakon 6 meseci praćenja, kompletna remisija potvrđena kod 10 (22.2%) gojaznih ispitanika i 16 (39.0%) negojaznih ispitanika, inkompletna remisija kod 17 (37.8%) gojaznih i 11 (26.8 %) negojaznih, dok je 18 (40%) gojaznih i 14 (34.1%) negojaznih bilo bez remisije.



Grafikon 11 Ishod bolesti nakon 6 meseci lečenja (ISHOD 1) u dve grupe ispitanika

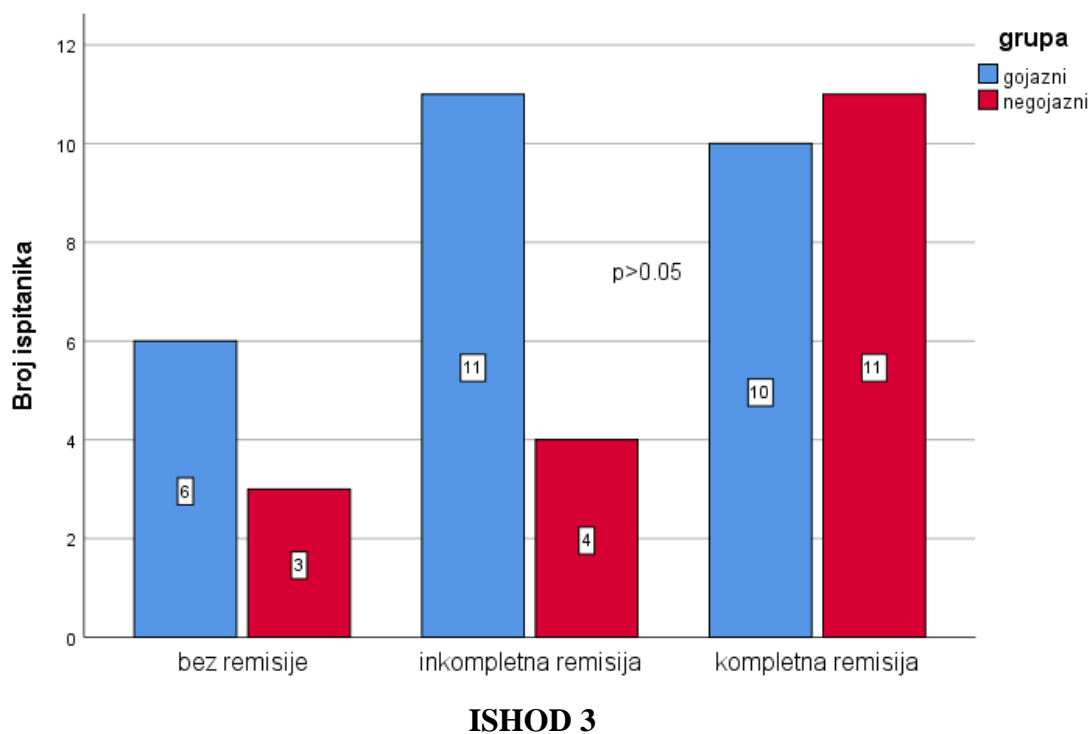
Između dve grupe ispitanika, nakon 12 meseci praćenja, nađena je statistički značajna razlika u ishodu lečenja ($\chi^2 = 4.548$, $p < 0.05$).

Iz grafikona 12 se vidi da je, nakon 12 meseci praćenja, kompletna remisija verifikovana kod 12(35.3%) gojaznih i 19 (59.4%) negojaznih ispitanika, inkompletna remisija kod 11(32.4%) gojaznih i 8 (25%) negojaznih ispitanika, dok kod 11(32.4%) gojaznih i 5(15.6%) negojaznih nije došlo do remisije bolesti.



Grafikon 12 Ishod bolesti nakon 12 meseci lečenja (ISHOD 2) u dve grupe ispitanika

Na grafikonu 13 je prikazan ishod bolesti nakon 24 meseca lečenja u dve grupe ispitanika. Nakon 24 meseca praćenja kod 10 (37.0%) gojaznih i 11(61.1 %) negojaznih ispitanika potvrđena je kompletna remisija, kod 3 (16.7%) gojaznih i 4 (22.2%) negojaznih ispitanika inkompletna remisija, dok je 6 (22.2 %) gojaznih i 3 (16.7%) negojaznih ispitanika bilo bez remisije. Nije bilo statistički značajne razlike u ishodu lečenja ($\chi^2 = 2.619$, $p > 0.05$), između gojaznih i negojaznih ispitanika, 24 meseca nakon postavljanja dijagnoze (grafikon 13).



Grafikon 13 Ishod bolesti nakon 24 meseca lečenja (ISHOD 3) u dve grupe ispitanika

4.5.a. Poređenje ispitanika prema ishodu lečenja nakon 6 meseci praćenja

Tabela 22 prikazuje demografske karakteristike ispitanika i laboratorijske parametre nakon 6 meseci od početka lečenja raspoređenih prema podgrupama u odnosu na ishod lečenja procenjenog 6 meseci od započinjanja terapije (ISHOD 1).

Tabela 22 Demografske karakteristike i laboratorijski parametri prema ishodu lečenja nakon 6 meseci praćenja (ISHOD 1)

Obeležje	Bez remisije	Inkompletna remisija	Kompletna remisija	test (χ^2 +F ⁺⁺)	P
pol (m)	22 (68.8%)	15 (53.6%)	14 (53.8%)	1.885 ⁺	0.390
godine starosti	48.9±16.5	43.4±14.3	40.4±12.8	2.542 ⁺⁺	0.085
Hemoglobin 6	136.9±18.0	135.1±18.4	140.6±16.2	0.665 ⁺⁺	0.517
Proteini 6	52.9±8.2	64.7±8.4	65.2±8.2	21.427 ⁺⁺	0.000**
Albumini 6	31.0±6.6	39.7±4.2	41.6±6.0	28.683 ⁺⁺	0.000**
Holesterol 6	7.4±2.4	5.7±1.5	5.7±1.4	8.372 ⁺	0.000**
Trigliceridi 6	2.6±1.2	2.0±1.3	2.0±1.2	2.332 ⁺	0.103
Kreatinin 6	126.7±71.4	103.1±61.8	80.0±18.2	2.953 ⁺	0.050*
Cockcroft-Gault#6	72.3±43.8	74.7±31.2	90.9±34.2	1.674 ⁺	0.194
Proteinurija 6	7.4±4.3	1.9±0.6	0.5±0.3	56.483 ⁺	0.000**

*p< 0.05, ** p< 0.01

Legenda: Cockcroft- Gault # - za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

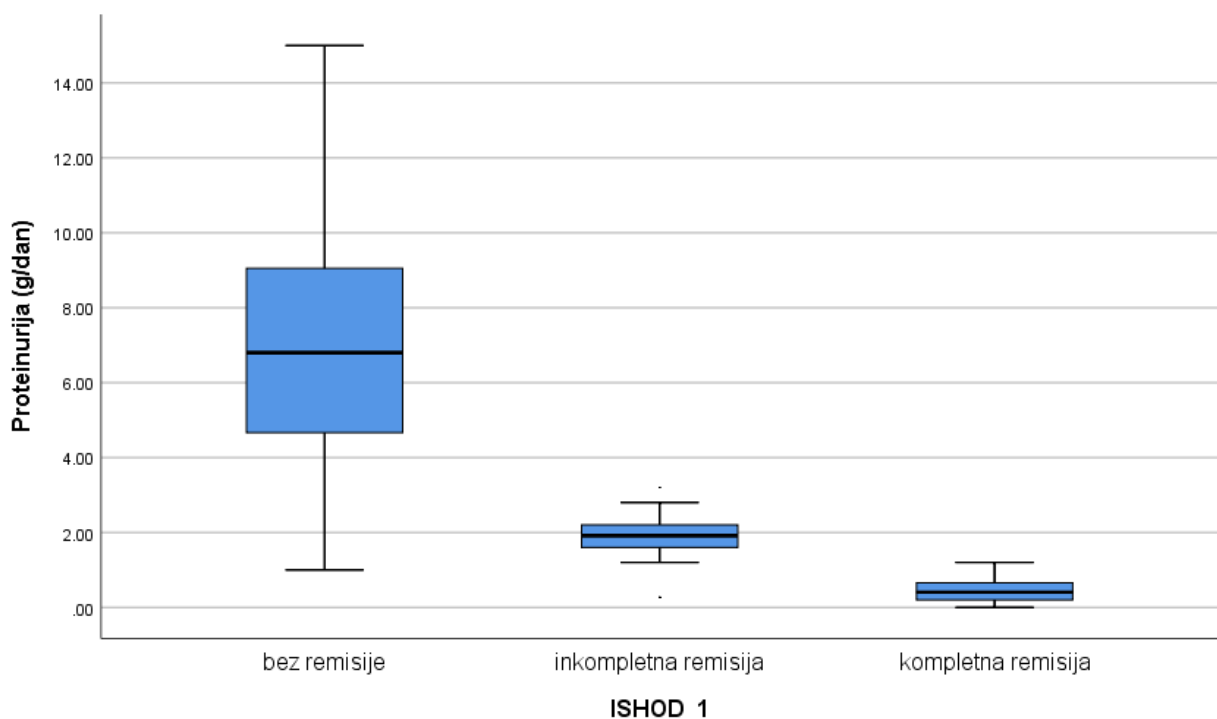
χ^2 - Hi kvadrat za učestalosti, a kod numeričkih osobina Kruskal Valisov test; F -parametarska ANOVA

Analiza je pokazala da nije bilo statistički značajne razlike u broju muškaraca, starosti ispitanika, koncentraciji hemoglobina i triglicerida seruma između podgrupa (p>0.05). Nađena je statistički značajna razlika u koncentraciji serumskog kreatinina (p< 0.05), najviša vrednost kreatinina je bila u podgrupi ispitanika bez remisije, a najniža u podgrupi sa kompletnom remisijom. Takođe nije nađena statistički značajna razlika u jačini glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault#6 između tri podgrupe ispitanika (p> 0.05).

Vrednosti ukupnih proteina i albumina seruma bile su najviše kod ispitanika sa kompletnom remisijom, najniže kod ispitanika bez remisije, postajala je visoko statistički značajna razlika (p< 0.01) između tri podgrupe ispitanika. Vrednosti serumskog holesterola kao i

proteinurije bile su najviše u podgrupi ispitanika bez remisije, dok su bile najniže u podgrupi sa kompletnom remisijom, nađena je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.01$) (tabela 22).

Grafikon 14 prikazuje prosečne vrednosti proteinurije 6 meseci nakon praćenja prema ishodu lečenja.



Grafikon 14 Vrednosti proteinurije (g/dan) prema ishodu lečenja nakon 6 meseci praćenja

4.5.b. Poređenje ispitanika prema ishodu lečenja nakon 12 meseci praćenja

Demografske karakteristike i laboratorijski parametri ispitanika 12 meseci od početka lečenja raspoređenih prema podgrupama u odnosu na ishod lečenja procenjenog 12 meseci od započinjanja terapije (ISHOD 2) prikazani su na tabeli 23.

Pokazali smo da postoji statistički značajna razlika po polu ($p > 0.05$), a ona je posledica toga što je muški pol dominirao u podgrupi bez remisije i sa kompletnom remisijom, dok je u podgrupi sa inkompletnom remisijom bilo više osoba ženskog pola. Takođe nađena je statistički značajna razlika u godinama starosti ispitanika i u vrednostima hemoglobina između tri podgrupe ispitanika ($p > 0.05$). Nakon 12 meseci praćenja najstariji su ispitanici bez remisije, a najmlađi oni sa kompletnom remisijom; najviša vrednost hemoglobina je bila u podgrupi ispitanika sa kompletnom remisijom, a najniža kod ispitanika sa inkompletnom remisijom.

Nađena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima proteina i albumina seruma u odnosu na ishod lečenja između tri podgrupe ispitanika ($p < 0.01$). Ispitanici bez remisije imali su najniže prosečne vrednosti serumskih proteina i albumina, dok su najviše vrednosti imali ispitanici sa kompletnom remisijom. Vrednosti holesterola i triglicerida seruma bile su najviše kod ispitanika bez remisije, a najniže kod ispitanika sa kompletnom remisijom. Takođe je nađena visoko statistički značajna razlika u ovim parametrima, između tri podgrupe ispitanika, u odnosu na ishod lečenja ($p < 0.01$).

Pokazali smo statistički značajnu razliku u vrednostima serumskog kreatinina u odnosu na ishod lečenja nakon 12 meseci praćenja ($p > 0.05$). Ispitanici bez remisije imali su najviše vrednosti kreatinina, dok su kod ispitanika sa kompletnom remisijom bile najniže vrednosti kreatinina.

Između tri podgrupe ispitanika, 12 meseci nakon praćenja, nađena je visoko statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault#12 ($p < 0.01$). Ispitanici sa kompletnom remisijom imali su najviše vrednosti jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault#12, dok su najniže vrednosti bile u podgrupi ispitanika bez remisije (tabela 23).

Tabela 23 Demografske karakteristike i laboratorijski parametri prema ishodu lečenja nakon 12 meseci praćenja (ISHOD 2)

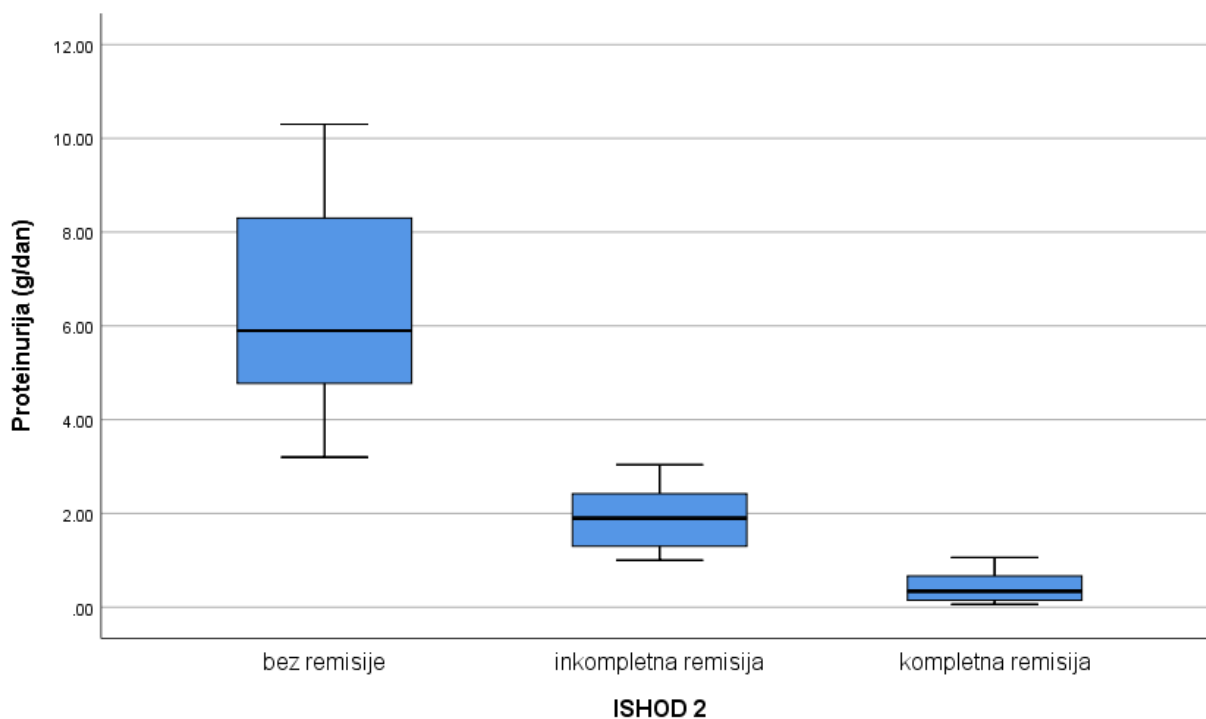
Obeležje	Bez remisije	Inkompletna remisija	Kompletna remisija	test (χ^2 *F**)	p
pol (m)	10 (62.5%)	6 (31.6%)	20 (64.5%)	5.639*	0.052*
godine starosti	52.0±14.0	48.4±15.3	41.3±14.8	3.099**	0.051*
Hemoglobin 12	130.6±18.0	129.9±18.1	141.1±13.1	3.800**	0.028*
Proteini 12	56.2±6.9	65.2±6.9	66.1±8.1	9.643**	0.000**
Albumini 12	30.6±4.7	40.1±4.9	41.5±5.4	25.423**	0.000**
Holesterol 12	7.5±2.5	5.6±1.5	5.2±1.0	10.680*	0.000**
Trigliceridi 12	3.3±2.1	1.7±0.8	1.7±0.8	9.996*	0.000**
Kreatinin 12	135.3±79.2	93.8±41.2	85.9±19.9	4.425*	0.016*
Cockcroft-Gault#12	56.1±26.7	68.6±37.2	88.8±33.2	5.178**	0.009**
Proteinurija 12	6.6±2.9	1.9±0.7	0.4±0.3	90.055*	0.000**

*p< 0.05, **p< 0.01

Legenda: Cockcroft- Gault # - za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

χ^2 - Hi kvadrat za učestalosti, a kod numeričkih osobina Kruskal Valisov test; F -parametarska ANOVA

Na grafikonu 15 su prikazane prosečne vrednosti proteinurije 12 meseci nakon započinjanja terapije prema ishodu lečenja u tri podgrupe ispitanika. Ispitanici bez remisije su imali najviše vrednosti proteinurije, dok su najniže vrednosti proteinurije bile u podgrupi ispitanika sa kompletnom remisijom; razlika između tri podgrupe je bila visoko statistički značajna (p<0.01).



Grafikon 15 Vrednosti proteinurije (g/dan) prema ishodu lečenja nakon 12 meseci praćenja

4.5.c. Poređenje ispitanika prema ishodu lečenja nakon 24 meseca praćenja

Tabela 24 prikazuje demografske karakteristike ispitanika i laboratorijske parametre nakon 24 meseci od početka lečenja raspoređenih prema podgrupama u odnosu na ishod lečenja procenjenog 24 meseci od započinjanja terapije (ISHOD 3).

Nije bilo statistički značajne razlike u broju muškaraca, starosti ispitanika, koncentraciji hemoglobina, proteina i albumina seruma između podgrupa ($p > 0.05$). Vrednosti holesterola i triglicerida seruma bile su najviše kod ispitanika bez remisije, a najniže kod ispitanika sa kompletnom remisijom, postojala je visoko statistički značajna razlika u ovim parametrima nakon 24 meseca praćenja ($p < 0.01$).

Nađena je statistički značajna razlika u vrednostima serumskog kreatinina kao i vrednostima jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault#24 ($p < 0.05$). Ispitanici bez remisije imali su najviše vrednosti kreatinina i najniže vrednosti jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault#24, dok su ispitanici sa kompletnom remisijom imali najniže vrednosti kreatinina i najviše vrednosti jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault#24.

Tabela 24 Demografske karakteristike i laboratorijski parametri prema ishodu lečenja nakon 24 meseci praćenja (ISHOD 3)

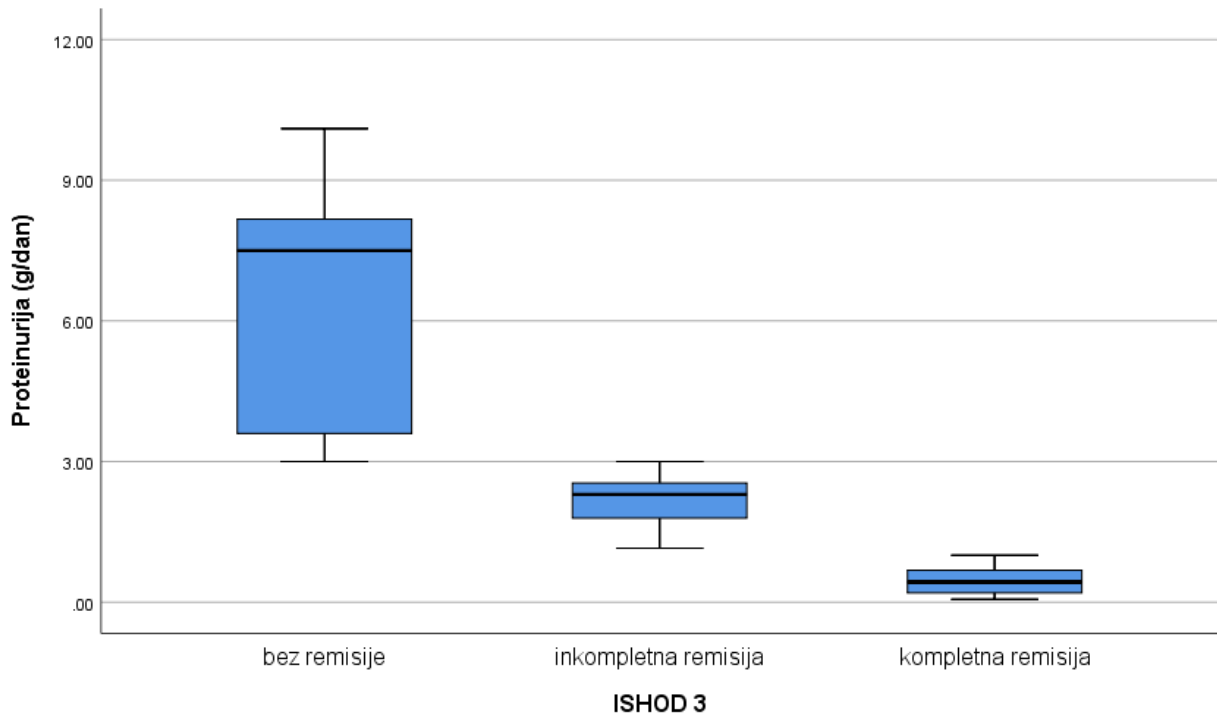
Obeležje	Bez remisije	Inkompletna remisija	Kompletna remisija	test (χ^2 +F ⁺⁺)	P
pol (m)	6 (66.7%)	5 (33.3%)	14 (66.7%)	4.500 ⁺	0.105
godine starosti	49.0±17.2	47.3±12.6	42.0±14.8	0.935 ⁺⁺	0.401
Hemoglobin 24	134.9±19.8	133.7±11.6	145.4±18.6	2.533 ⁺⁺	0.091
Proteini 24	58.4±11.7	62.7±6.5	66.1±15.2	1.265 ⁺⁺	0.293
Albumini 24	33.3±6.2	37.9±5.6	40.7±10.6	2.935 ⁺⁺	0103
Holesterol 24	7.0±1.4	5.7±0.9	5.2±1.5	6.237 ⁺	0.004**
Trigliceridi 24	3.1±1.3	1.9±0.7	1.8±0.9	5.125 ⁺	0.01**
Kreatinin 24	151.4±58.5	98.1±82.2	90.0±26.4	3.844 ⁺	0.029*
Cockcroft- Gault#24	52.1±29.9	58.4±30.3	80.9±31.4	3.109 ⁺	0.051*
Proteinurija 24	7.9±6.4	2.2±0.5	0.5±0.3	21.65 ⁺⁺	0.000**

*p< 0.05, **p< 0.01

Legenda: Cockcroft- Gault # -za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

χ^2 - Hi kvadrat za učestalosti , a kod numeričkih osobina Kruskal Valisov test; F -parametarska ANOVA

Vrednosti proteinurije bile su najviše kod ispitanika bez remisije, a najniže kod ispitanika sa kompletnom remisijom, nađena je visoko statistički značajna razlika između tri podgrupe (p<0.01) što je prikazano na grafikonu 16.



Grafikon 16 Vrednosti proteinurije (g/dan) prema ishodu lečenja nakon 24 meseca praćenja

4.6. FAKTORI KOJI UTIČU NA ISHOD LEČENJA ISPITANIKA

4.6.a. Korelacija ishoda lečenja nakon 6 meseci praćenja svih ispitanika sa ispitivanim parametrima

Tabela 25 Povezanost ishoda lečenja nakon 6 meseci praćenja (ISHODA 1) svih ispitanika sa ispitivanim parametrima

Obeležje	ISHOD 1	
	r	p
Pol	0.128	0.238
Starost	-0.237	0.028*
BMI	-0.199	0.049*
Cockcroft -Gault #6	0.209	0.048*
Proteinurija/ 24h urin	-0.722	0.000**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Legenda: BMI - indeks telesne mase (prema eng. body mass index), Cockcroft- Gault # - za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

Tabela 25 prikazuje da pri analizi povezanosti ISHODA 1 sa jačinom glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault#6 postoji statistički značajna povezanost istog smera ($r = 0.209$, $p < 0.05$), dok je povezanost ISHODA 1 sa proteinurijom u 24h urinu bila visoko statistički značajna suprotnog smera ($r = -0.722$, $p < 0.01$). Povezanost ISHODA 1 sa BMI ($r = -0.199$, $p < 0.05$) odnosno godinama starosti ispitanika ($r = -0.237$, $p < 0.05$) bila je statistički značajna suprotnog smera.

4.6.b. Korelacija ishoda lečenja nakon 12 meseci praćenja svih ispitanika sa ispitivanim parametrima

Tabela 26 Povezanost ishoda lečenja nakon 12 meseci praćenja (ISHODA 2) svih ispitanika sa ispitivanim parametrima

Obeležje	ISHOD 2	
	r	p
Pol	-0.068	0.587
Starost	-0.295	0.016*
BMI	-0.326	0.008**
Cockcroft- Gault #12	0.285	0.028*
Proteinurija/ 24h urin	-0.825	0.000**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Legenda: BMI - indeks telesne mase (prema eng. body mass index), Cockcroft -Gault # - za gojazne ispitanike Cockcroft- Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft- Gault (ml/ min)

Povezanost ISHODA 2 sa proteinurijom u 24h urinu ($r = -0.825$, $p < 0.01$) i sa BMI ($r = -0.326$, $p < 0.01$) bila je visoko statistički značajna suprotnog smera, sa jačinom glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault#12 statistički značajna istog smera ($r = 0.285$, $p < 0.05$). Povezanost ISHOD 2 sa godinama starosti ispitanika bila je statistički značajna suprotnog smera ($r = -0.295$, $p < 0.05$) (tabela 26).

4.6.c. Korelacija ishoda lečenja nakon 24 meseca praćenja svih ispitanika sa ispitivanim parametrima

Tabela 27 Povezanost ishoda lečenja nakon 24 meseca praćenja (ISHODA 3) svih ispitanika sa ispitivanim parametrima

Obeležje	ISHOD 3	
	r	p
Pol	-0.077	0.614
Starost	-0.198	0.191
BMI	-0.348	0.019*
Cockcroft- Gault #24	0.318	0.049*
Proteinurija/ 24h urin	-0.673	0.000**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Legenda: BMI - indeks telesne mase (prema eng. body mass index), Cockcroft Gault # : za gojane ispitanike Cockcroft Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft Gault (ml/min)

Tabela 27 prikazuje da pri analizi povezanosti ISHODA 3 sa proteinurijom u 24h urinu postoji visoko statistički značajna povezanost suprotnog smera ($r = -0.673$, $p < 0.01$). Povezanost ISHODA 3 sa jačinom glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft Gault# bila je statistički značajna istog smera ($r = 0.318$, $p < 0.05$), sa BMI statistički značajna suprotnog smera ($r = -0.348$, $p < 0.05$) (tabela 27).

4.7. MORFOMETRIJSKA ANALIZA GLOMERULA

4.7.a. Morfometrijska analiza glomerula svih ispitanika

Prosečne vrednosti poluprečnika, volumena i gustine glomerula kod svih ispitanika prikazane su u tabeli 28. Poređenje između grupa je pokazalo da su gojazni ispitanici imali statistički značajno veći volumen glomerula ($t= 2.082$) kao i veći poluprečnik glomerula ($t= 1.746$), ali bez statističke značajnosti. Takođe, gojazni bolesnici su imali manju gustinu glomerula ($t= 1.322$) bez statističke značajnosti.

Tabela 28 Prosečna, minimalna, maksimalna vrednost poluprečnika, volumena i gustine glomerula kod svih ispitanika u dve grupe ispitanika

Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
Poluprečnik glomerula(μm)	Gojazni	113.53±21.14	73.19	157.70	0.087
	Negojazni	102.71±23.81	27.76	133.16	
Volumen glomerula ($\times 10^6 \mu\text{m}^3$)	Gojazni	3.79± 2.03	0.92	9.24	0.042*
	Negojazni	2.77± 1.52	0.013	5.56	
Gustina glomerula ($/ \text{mm}^2$)	Gojazni	1.83±0.62	0.75	3.24	0.192
	Negojazni	2.05±0.87	0.36	3.93	

$p < 0.05$

Nakon urađene morfometrijske analize glomerula svih ispitanika, urađena je morfometrijska analiza glomerula posebno u ispitanika sa patohistološkom dijagnozom: fokalno segmentne glomeruloskleroze, IgA nefropatije, membranoznog glomerulonefritisa i membranoproliferativnog glomerulonefritisa. Morfometrijska analiza kod ispitanika sa dijabetesnom nefropatijom i nefroangiosklerozom nije rađena jer je istraživanjem uključen mali broj ispitanika sa ovim patohistološki potvrđenim dijagnozama.

4.7.b. Morfomertrijska analiza glomerula ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom

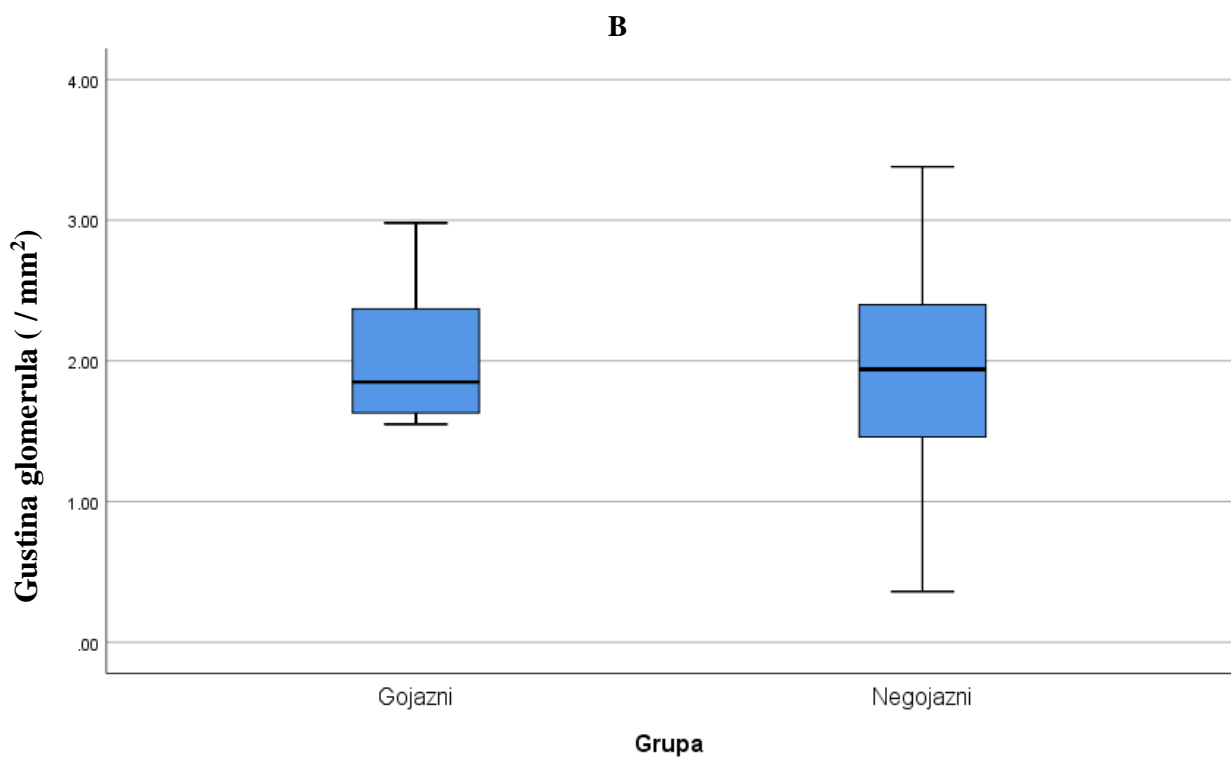
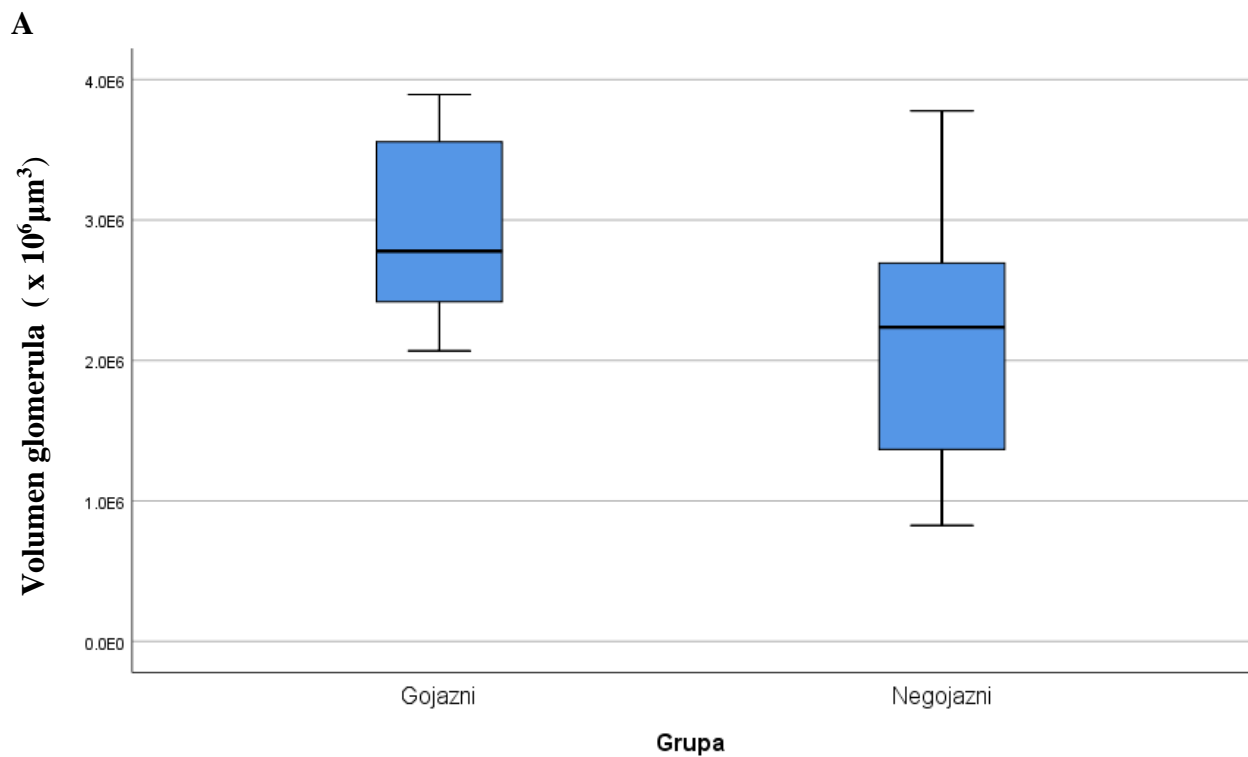
Tabela 29 prikazuje da gojazni ispitanici sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom, u odnosu na negojazne, imaju statistički značajno veće prosečne vrednosti poluprečnika glomerula ($t= 2.729$) i volumena glomerula ($t= 3.545$). Gojazni su imali nižu gustinu glomerula u poređenju sa negojaznim, ali bez statistički značajne razlike ($t= 0.149$).

Tabela 29 Prosečna, minimalna, maksimalna vrednost poluprečnika, volumena i gustine glomerula u dve grupe ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom

Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
Poluprečnik glomerula(μm)	Gojazni	109.44± 6.03	95.76	118.24	0.011*
	Negojazni	98.53±14.38	70.48	116.64	
Volumen glomerula ($\times 10^6 \mu\text{m}^3$)	Gojazni	3.13± 0.49	2.11	3.89	0.001**
	Negojazni	2.26± 0.83	0.82	3.77	
Gustina glomerula (/ mm^2)	Gojazni	1.91± 0.39	1.55	2.98	0.883
	Negojazni	1.95± 0.61	0.36	3.38	

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Grafikon 17 prikazuje prosečne vrednosti volumena glomerula (A) i gustine glomerula (B) kod gojaznih i negojaznih ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom.



Grafikon 17 Prosečne vrednosti volumena glomerula (A) i gustine glomerula (B) u gojaznih i negojaznih ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom

Tabela 30 prikazuje korelaciju volumena glomerula ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom sa ispitivanim parametrima. Iz tabele se vidi da je korelacija volumena glomerula ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom sa vrednostima BMI bila je visoko statistička značajna istog smera ($r=0.439$, $p < 0.01$).

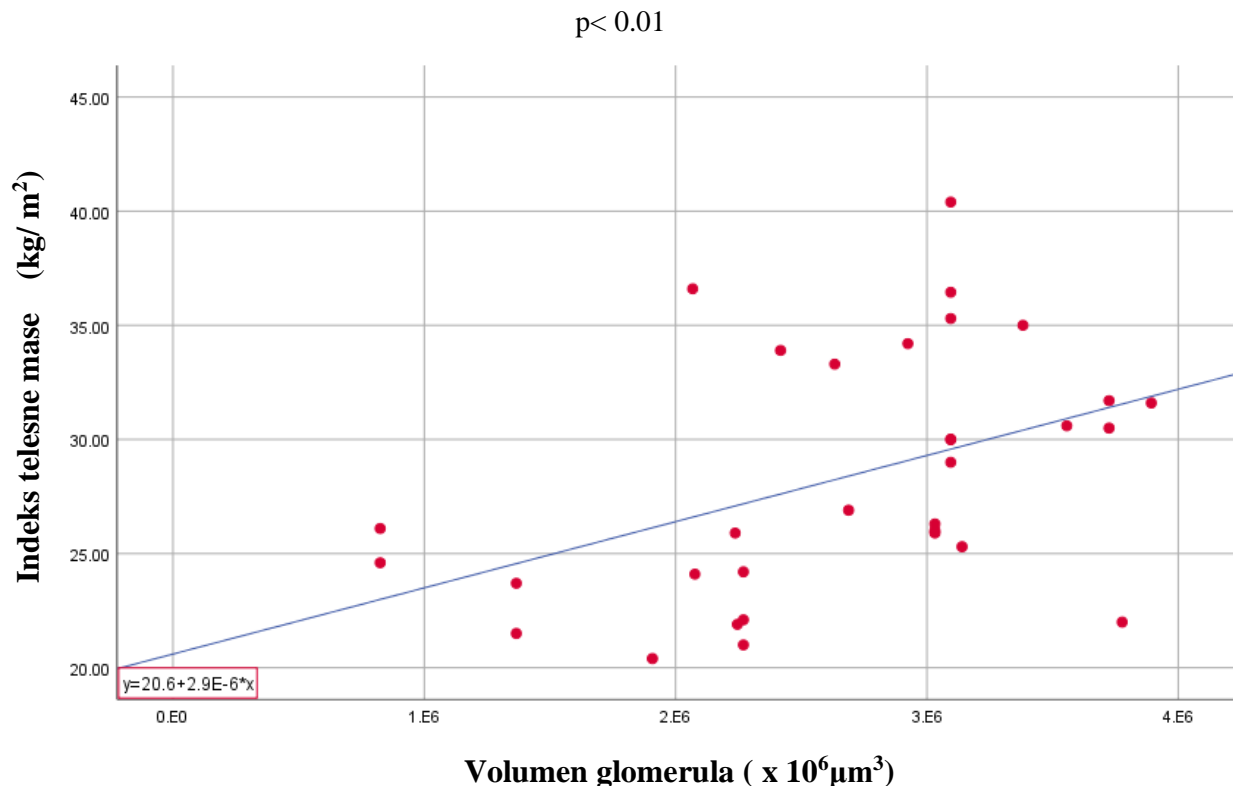
Tabela 30 Korelacija volumena glomerula ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom sa kliničkim i laboratorijskim parametrima na dan biopsije bubrega

Obeležje	Volumen glomerula	
	r	p
Starost	- 0.240	0.186
BMI	0.439	0.008**
Hemoglobin	- 0.127	0.686
Protein u serumu	0.555	0.049*
Albumin u serumu	0.513	0.050*
Holesterol	- 0.210	0.492
Trigliceridi	-0.238	0.434
Kreatinin u serumu	0.398	0.178
CKD- EPI	-0.335	0.263
Cockcroft -Gault#	-0.372	0.210
Proteinurija/ 24h urin	0.087	0.458
Gustina glomerula	0.227	0.211

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Legenda: BMI- indeks telesne mase (prema eng. body mass index), CKD- EPI -Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation, Cockcroft- Gault # : za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

Grafikon 18 predstavlja povezanost volumena glomerula i indeksa telesne mase kod ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom koja je bila istog smera.



Grafikon 18 Korelacija volumena glomerula i indeksa telesne mase kod ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom

Tabela 31 prikazuju da je korelacija gustine glomerula ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom sa serumskim kreatininom bila statistički značajna ($r=-0.397$, $p<0.05$) suprotnog smera, dok korelacija sa ostalim ispitivanim parametrima nije bila statistički značajna ($p> 0.05$).

Tabela 31 Korelacija gustine glomerula ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom sa kliničkim i laboratorijskim parametrima na dan biopsije bubrega

Obeležje	Gustina glomerula	
	r	p
Starost	-0.128	0.486
BMI	-0.079	0.669
Hemoglobin	0.016	0.932
Protein u serumu	0.115	0.533
Albumin u serumu	0.131	0.476
Holesterol	-0.025	0.893
Trigliceridi	-0.015	0.934
Kreatinin u serumu	-0.397	0.024*
CKD -EPI	-0.248	0.170
Cockcroft -Gault#	-0.114	0.534
Proteinurija/ 24h urin	-0.005	0.976

* $p < 0.05$

Legenda: BMI- indeks telesne mase (prema eng. body mass index), CKD- EPI -Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation, Cockcroft- Gault # : za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

4.7.c. Morfometrijska analiza glomerula ispitanika sa IgA nefropatijom

Tabela 32 prikazuje da su gojazni ispitanici sa IgA nefropatijom imali veće prosečne vrednosti poluprečnika glomerula ($t= 0.461$) kao i statistički značajno veće prosečne vrednosti volumena glomerula ($t= 2.503$) u poređenju sa negojaznim ispitanicima. Postojala je visoko statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima gustine glomerula ($t= 7.375$) u dve grupe ispitanika sa IgA nefropatijom (tabela 32).

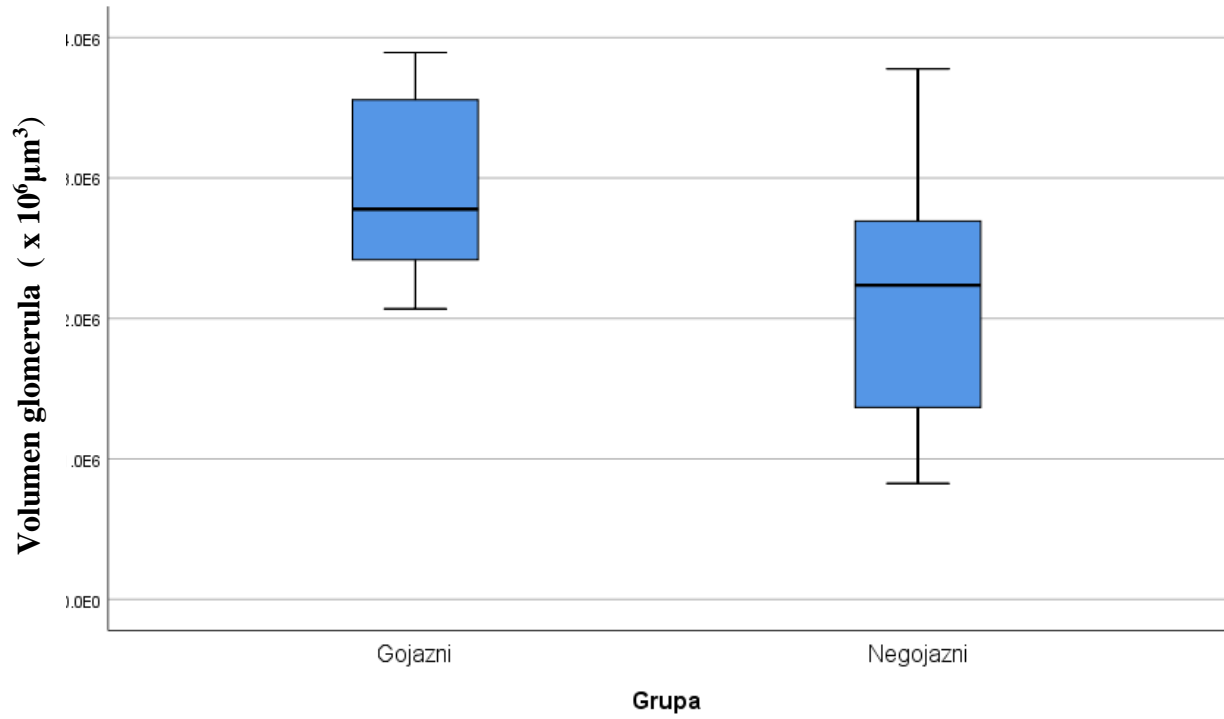
Tabela 32 Prosečna, minimalna, maksimalna vrednost poluprečnika, volumena i gustine glomerula u dve grupe ispitanika sa IgA nefropatijom

Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
Poluprečnik glomerula(μm)	Gojazni	110.69±15.24	73.19	131.88	0.650
	Negojazni	107.77±14.53	73.77	118.24	
Volumen glomerula ($\times 10^6 \mu\text{m}^3$)	Gojazni	3.34±1.78	0.92	5.28	0.021*
	Negojazni	2.31±1.51	0.13	4.06	
Gustina glomerula ($/ \text{mm}^2$)	Gojazni	1.21±0.29	0.75	1.47	0.000**
	Negojazni	2.14±0.54	1.36	2.61	

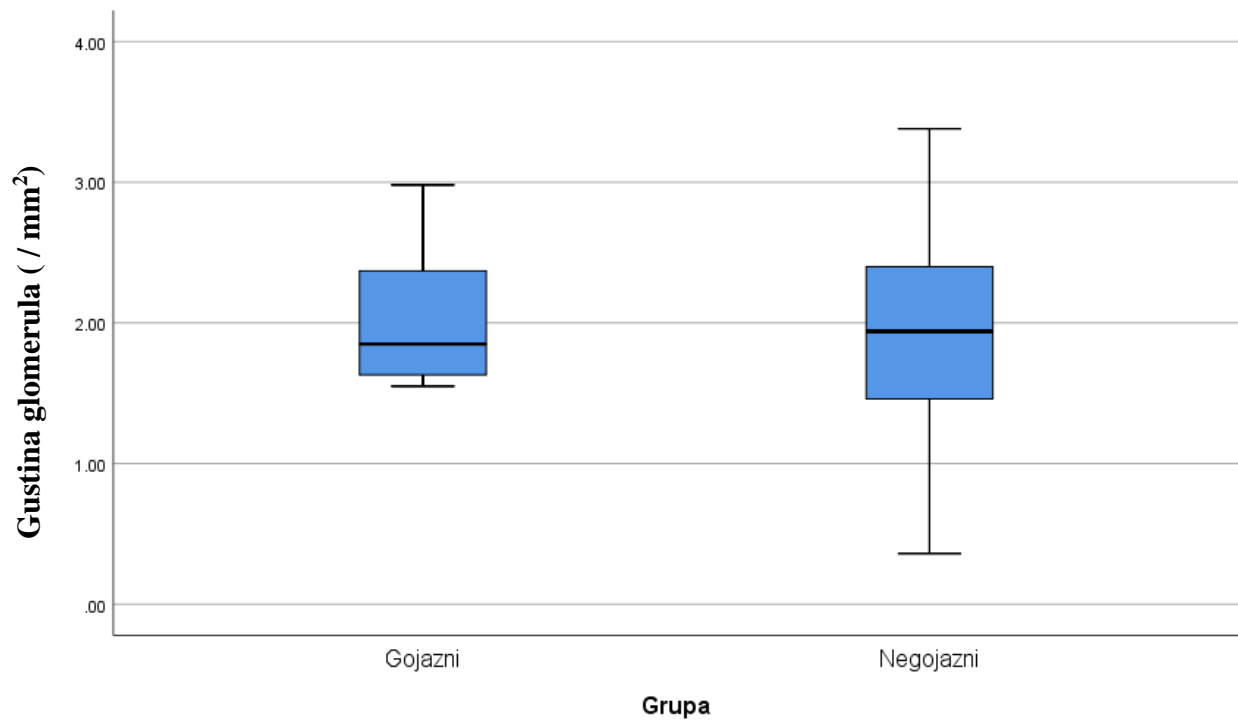
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Grafikon 19 predstavlja prosečne vrednosti volumena glomerula (A) i gustine glomerula (B) u gojaznih i negojaznih ispitanika sa IgA nefropatijom.

A



B



Grafikon 19 Prosečne vrednosti volumena glomerula (A) i gustine glomerula (B) u gojaznih i negojaznih ispitanika sa IgA nefropatijom

Povezanost volumena glomerula ispitanika sa IgA nefropatijom sa BMI bila je visoko statistička značajna istog smera ($t= 0.683$, $p< 0.01$), dok nije bilo statistički značajne povezanosti volumena glomerula sa ostalim ispitivanim parametrima ($p> 0.05$) (tabela 33).

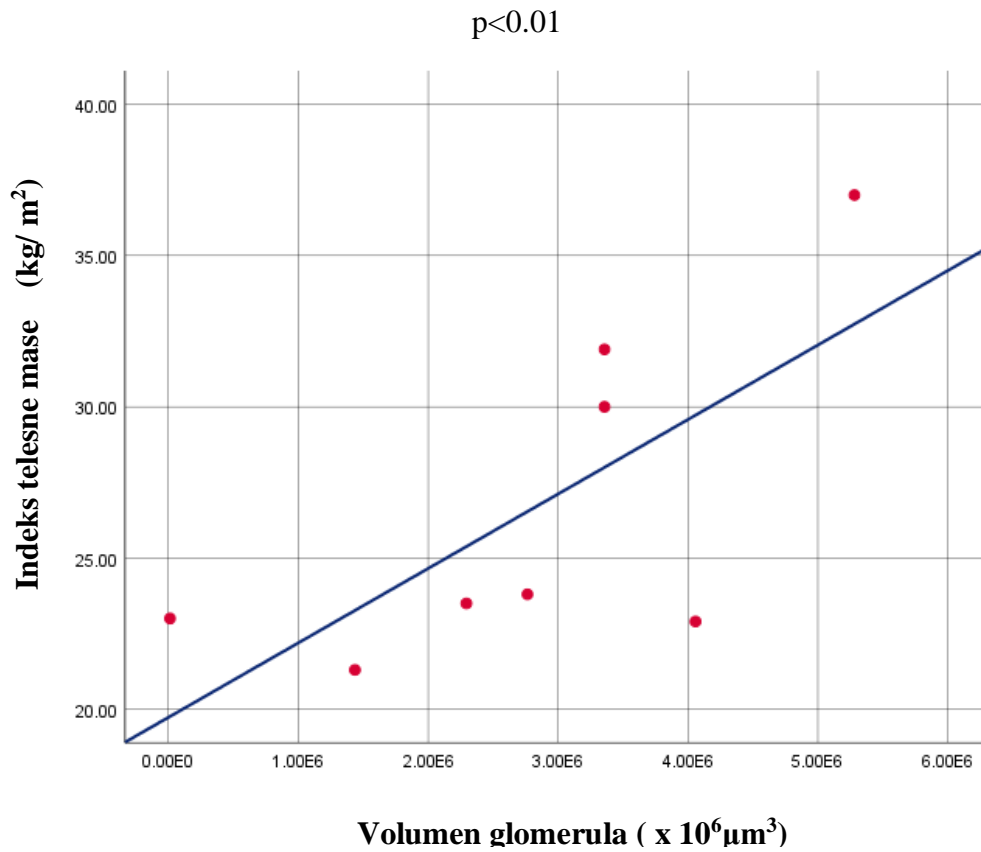
Tabela 33 Korelacija volumena glomerula ispitanika sa IgA nefropatijom sa kliničkim i laboratorijskim parametrima na dan biopsije bubrega

Obeležje	Volumen glomerula	
	r	p
Starost	0.147	0.502
BMI	0.683	0.000**
Hemoglobin	-0.412	0.270
Protein u serumu	0.246	0.523
Albumin u serumu	0.121	0.756
Holesterol	0.037	0.925
Trigliceridi	0.363	0.337
Kreatinin u serumu	-0.390	0.940
CKD- EPI	0.191	0.623
Cockcroft -Gault#	0.245	0.558
Proteinurija/ 24h urin	-0.253	0.244
Gustina glomerula	0.071	0.747

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Legenda: BMI- indeks telesne mase (prema eng. body mass index), CKD- EPI -Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation, Cockcroft- Gault # : za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

Grafikon 20 prikazuje povezanost volumena glomerula ispitanika sa IgA nefropatijom sa indeksom telesne mase koja je bila istog smera.



Grafikon 20 Korelacija volumena glomerula i indeksa telesne mase kod ispitanika sa IgA nefropatijom

Povezanost gustine glomerula ispitanika sa IgA nefropatijom sa BMI bila je visoko statistički značajna suprotnog smera ($r=-0.710$, $p< 0.01$), dok sa ostalim ispitivanim parametrima nije bilo statistički značajne povezanosti ($p> 0.05$) (tabela 34).

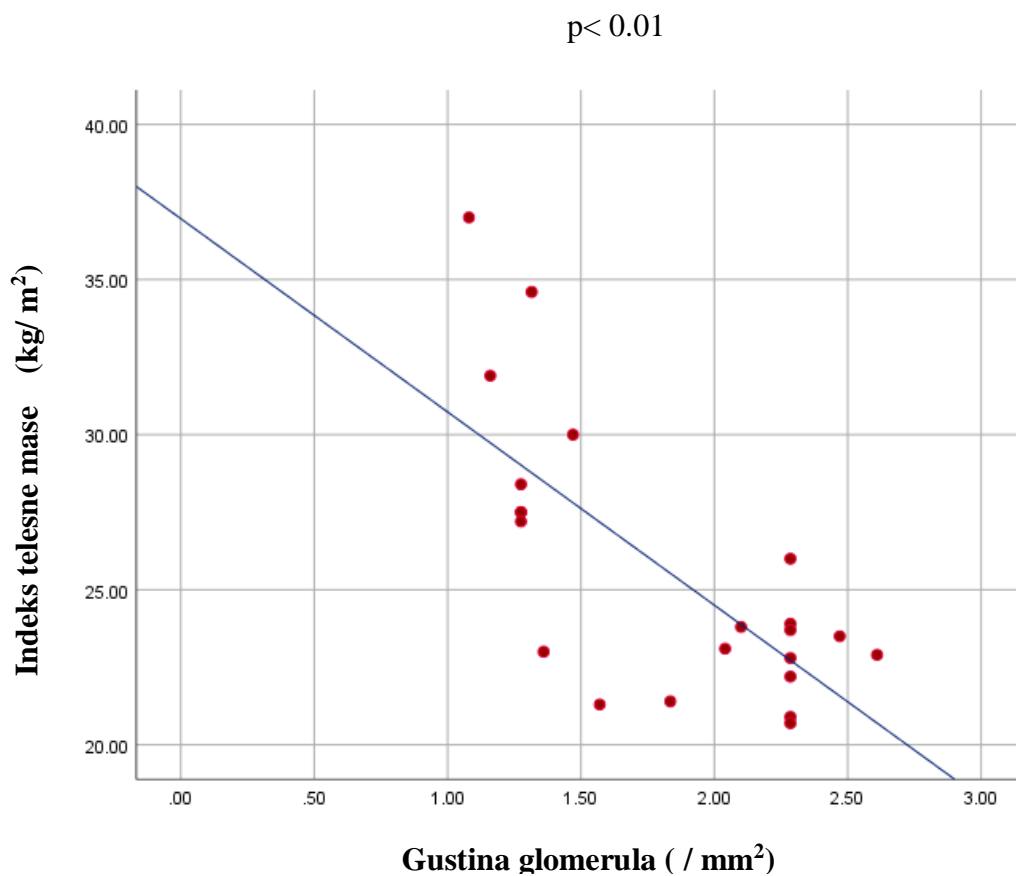
Tabela 34 Korelacija gustine glomerula ispitanika sa IgA nefropatijom sa kliničkim i laboratorijskim parametrima na dan biopsije bubrega

Obeležje	Gustina glomerula	
	r	p
Starost	-0.122	0.755
BMI	-0.710	0.000**
Hemoglobin	0.522	0.150
Protein u serumu	0.129	0.741
Albumin u serumu	0.038	0.924
Holesterol	0.193	0.618
Trigliceridi	0.036	0.927
Kreatinin u serumu	-0.071	0.747
CKD -EPI	0.188	0.629
Cockcroft -Gault#	0.494	0.214
Proteinurija/ 24h urin	-0.235	0.280

** $p < 0.01$

Legenda: BMI- indeks telesne mase (prema eng. body mass index), CKD- EPI -Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation, Cockcroft- Gault # : za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

Na grafikonu 21 je prikazana korelacija gustine glomerula sa indeksom telesne mase kod ispitanika sa IgA nefropatijom koja je bila suprotnog smera.



Grafikon 21 Korelacija gustine glomerula i indeksa telesne mase kod ispitanika sa IgA nefropatijom

4.7.d. Morfomertrijska analiza glomerula ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom

Tabela 35 prikazuje prosečne vrednosti poluprečnika glomerula, volumena glomerula i gustine glomerula u gojaznih i negojaznih ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom. Nije nađena statistički značajna razlika pri poređenju prosečnih vrednosti poluprečnika ($t=1.229$), volumena ($t= 1.262$) kao i gustine glomerula ($t= 0.078$) između dve grupe ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom.

Tabela 35 Prosečna, minimalna, maksimalna vrednost poluprečnika, volumena i gustine glomerula u dve grupe ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom

Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
Poluprečnik glomerula (μm)	Gojazni	112.82±13.65	73.24	141.77	0.227
	Negojazni	118.39±14.52	87.56	133.16	
Volumen glomerula ($\times 10^6 \mu\text{m}^3$)	Gojazni	3.57± 1.19	0.92	6.71	0.215
	Negojazni	4.07± 1.28	1.58	5.56	
Gustina glomerula ($/ \text{mm}^2$)	Gojazni	1.89± 0.17	1.62	2.36	0.938
	Negojazni	1.91± 0.92	0.44	3.93	

$p > 0.05$

Povezanost volumena glomerula ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom sa ispitivanim parametrima nije bila statistički značajna ($p > 0.05$) (tabela 36).

Tabela 36 Korelacija volumena glomerula ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom sa kliničkim i laboratorijskim parametrima na dan biopsije bubrega

Obeležje	Volumen glomerula	
	r	p
Starost	-0.011	0.949
BMI	0.314	0.051
Hemoglobin	0.027	0.870
Protein u serumu	0.006	0.973
Albumin u serumu	-0.185	0.259
Holesterol	0.178	0.285
Trigliceridi	0.243	0.136
Kreatinin u serumu	-0.011	0.948
CKD- EPI	0.039	0.815
Cockcroft- Gault#	0.082	0.645
Proteinurija/ 24h urin	0.235	0.150
Gustina glomerula	-0.406	0.089

* $p < 0.05$

Legenda: BMI- indeks telesne mase (prema eng. body mass index), CKD- EPI -Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation, Cockcroft- Gault # - za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

Tabela 37 prikazuje povezanost gustine glomerula ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom sa ispitivanim parametrima. Kao što se može videti povezanost gustine glomerula ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom sa vrednostima proteinurije u 24h urinu bila je visoko statistički značajna suprotnog smera ($r=-0.417$, $p< 0.01$).

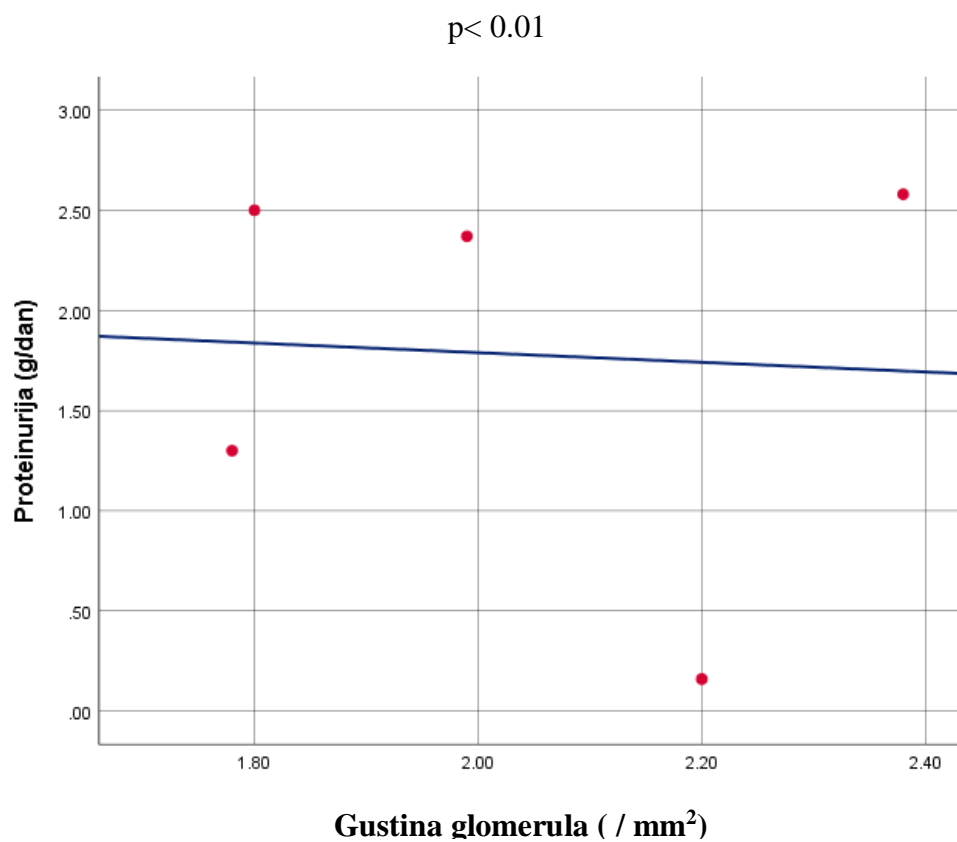
Tabela 37 Korelacija gustine glomerula ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom sa kliničkim i laboratorijskim parametrima na dan biopsije bubrega

Obeležje	Gustina glomerula	
	r	p
Starost	-0.057	0.730
BMI	0.074	0.658
Hemoglobin	-0.149	0.366
Protein u serumu	0.218	0.182
Albumin u serumu	0.451	0.004**
Holesterol	-0.150	0.369
Trigliceridi	-0.242	0.137
Kreatinin u serumu	-0.028	0.864
CKD -EPI	-0.052	0.755
Cockcroft- Gault#	-0.012	0.946
Proteinurija/ 24h urin	-0.417	0.008**

** $p < 0.01$

Legenda: BMI- indeks telesne mase(prema eng. body mass index), CKD- EPI -Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation, Cockcroft- Gault # - za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

Grafikon 22 prikazuje povezanost gustine glomerula ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom sa vrednostima proteinurije u 24h urinu koja je bila suprotnog smera.



Grafikon 22 Korelacija gustine glomerula ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom sa proteinurijom u 24h urinu

4.7.e. Morfomertrijska analiza glomerula ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom

Gojazni ispitanici sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom imali su veće prosečne vrednosti poluprečnika ($t=1.229$), volumena glomerula ($t=1.262$) kao i gustine glomerula ($t=0.078$) u poređenju sa negojaznim ispitanicima. Nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima ovih parametara između dve grupe ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom (tabela 38).

Tabela 38 Prosečna, minimalna, maksimalna vrednost poluprečnika, volumena i gustine glomerula u dve grupe ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom

Obeležje	Grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
Poluprečnik glomerula (μm)	Gojazni	105.89±12.24	82.51	120.26	0.304
	Negojazni	92.73±30.01	27.76	123.51	
Volumen glomerula ($\times 10^6 \mu\text{m}^3$)	Gojazni	2.94±0.91	1.32	4.09	0.300
	Negojazni	2.31±1.27	0.50	4.43	
Gustina glomerula ($/ \text{mm}^2$)	Gojazni	2.32±0.63	1.01	3.24	0.442
	Negojazni	2.03±0.73	1.11	2.78	

$p > 0.05$

Tabela 39 Korelacija volumena glomerula ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom sa kliničkim i laboratorijskim parametrima na dan biopsije bubrega

Obeležje	Volumen glomerula	
	r	p
Starost	-0.041	0.889
BMI	0.045	0.884
Hemoglobin	0.048	0.871
Protein u serumu	0.259	0.372
Albumin u serumu	0.249	0.390
Holesterol	-0.251	0.388
Trigliceridi	-0.328	0.252
Kreatinin u serumu	0.139	0.636
CKD- EPI	-0.090	0.771
Cockcroft- Gault#	-0.306	0.310
Proteinurija/ 24h urin	-0.237	0.416
Gustina	0.113	0.772

p> 0.05

Legenda: BMI- indeks telesne mase(prema eng. body mass index), CKD- EPI -Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation, Cockcroft- Gault #- za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

Tabela 39 prikazuje da povezanost volumena glomerula ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom sa ispitivanim parametrima nije bila statistički značajna (p> 0.05).

Povezanost gustine glomerula ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom sa proteinurijom u 24h urinu bila je statistički značajna suprotnog smera ($r=-0.518$, $p< 0.05$), dok sa ostalim ispitivanim parametrima nije bilo statistički značajne povezanosti ($p> 0.05$) (tabela 40).

Tabela 40 Korelacija gustine glomerula ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom sa kliničkim i laboratorijskim parametrima na dan biopsije bubrega

Obeležje	Gustina glomerula	
	r	p
Starost	-0.127	0.666
BMI	-0.218	0.475
Hemoglobin	-0.391	0.167
Protein u serumu	0.324	0.258
Albumin u serumu	0.295	0.306
Holesterol	-0.291	0.314
Trigliceridi	-0.456	0.101
Kreatinin u serumu	-0.430	0.125
CKD- EPI	0.519	0.525
Cockcroft- Gault#	-0.375	0.207
Proteinurija/ 24h urin	-0.518	0.050*

* $p < 0.05$

Legenda: BMI- indeks telesne mase (prema eng. body mass index), CKD- EPI -Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation, Cockcroft- Gault #: za gojazne ispitanike Cockcroft -Gault_{LBW} (ml/min), za negojazne Cockcroft -Gault (ml/ min)

4.8. FRAKTALNA ANALIZA GLOMERULA SVIH ISPITANIKA

Fraktalnom analizom glomerula svih ispitanika pokazali smo da su gojazni ispitanici, u poređenju sa negojaznim, imali veće prosečne vrednosti teksturalne sume varijanse, angularnog drugog momenta, teksturalnog kontasta i lakunarnosti, dok su prosečne vrednosti teksturalne korelacije, inverznog momenta razlike i fraktalne dimenzije bile približno jednake u dve grupe ispitanika. Analiza je pokazala da nije bilo statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima parametara fraktalne analize između dve grupe ispitanika ($p > 0.05$) (tabela 41).

Tabela 41 Prosečna, minimalna i maksimalna vrednost parametara fraktalne analize glomerula u dve grupe ispitanika

Obeležje	grupa	Prosek± SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	p
Angularni drugi moment	Gojazni	0.069±0.098	0.02	0.40	0.133
	Negojazni	0.038±0.027	0.02	0.15	
Teksturalni kontrast	Gojazni	1.07± 0.43	0.11	1.87	0.695
	Negojazni	1.029±0.377	0.27	1.69	
Teksturalna korelacija	Gojazni	0.960±0.033	0.82	0.98	0.914
	Negojazni	0.960±0.015	0.900	0.980	
Inverzni moment razlike	Gojazni	0.725±0.078	0.64	0.94	0.854
	Negojazni	0.722±0.057	0.640	0.870	
Teksturalna suma varijanse	Gojazni	68.86±25.19	19.96	107.19	0.069
	Negojazni	56.98±17.40	19.99	83.66	
Fraktalna dimenzija	Gojazni	1.49±0.127	1.24	1.70	0.823
	Negojazni	1.50± 0.11	1.21	1.72	
Lakunarnost	Gojazni	0.558±0.134	0.30	0.75	0.620
	Negojazni	0.540±0.118	0.310	0.760	

$p > 0.05$

Tabela 42 prikazuje korelaciju parametara fraktalne analize: angularnog drugog momenta, teksturalnog kontasta, teksturalne korelacije i inverznog momenta razlike sa ispitivanim parametrima na dan biopsije bubrega. Povezanost pola sa teksturalnim kontrastom bila je statistički značajna suprotnog smera ($r=-0.310$, $p < 0.05$), sa inverznim momentom razlike statistički značajna istog smera ($r=0.277$, $p < 0.05$). Nije nađena statistički značajna povezanost ostalih parametara fraktalne analize sa ispitivanim parametrima ($p > 0.05$) (tabela 42).

Tabela 42 Korelacija parametara fraktalne analize glomerula sa ispitivanim parametrima na dan biopsije bubrega

	ASM		KONTRAST		KORELACIJA		IDM	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Starost	0.169	0.261	0.023	0.879	-0.183	0.223	0.011	0.940
BMI	0.063	0.685	0.078	0.615	0.083	0.593	-0.011	0.946
Pol	0.151	0.315	-0.310	0.036*	0.022	0.883	0.277	0.050*
Kreatinin	-0.168	0.264	0.219	0.143	0.194	0.195	-0.203	0.176
CKD- EPI	0.118	0.447	-0.234	0.126	-0.124	0.422	0.229	0.135
Proteinurija 24h urin	0.072	0.636	0.003	0.987	-0.012	0.935	0.082	0.587

* $p < 0.05$

Legenda: ASM- Angularni drugi momenat, Kontrast- Teksturalni kontrast, Korelacija- Teksturalna korelacija, IDM- Inverzni momenat razlike, BMI- indeks telesne mase (prema eng. body mass index), CKD- EPI -Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation

Na tabeli 43 je prikazana povezanost parametara fraktalne analize: teksturalne sume varijanse, fraktalne dimenzije i lakunarnosti sa ispitivanim parametrima na dan biopsije bubrega. Kao što se može videti povezanost teksturalne sume varijanse sa serumskim kreatininom bila je visoko statistički značajna istog smera ($r= 0.499$, $p < 0.01$), sa jačinom glomerulske filtracije procenjene formulom CKD-EPI visoko statistički značajna ($r= -0.448$, $p < 0.01$) i to suprotnog smera, sa polom statistički značajna suprotnog smera ($r= -0.339$, $p < 0.05$).

Tabela 43 Korelacija parametara fraktalne analize glomerula sa ispitivanim parametrima na dan biopsije bubrega

	SUM VARNC		FRAKTALNA DIMENZIJA		LAKUNARNOST	
	r	p	r	p	r	p
Starost	0.076	0.622	0.067	0.657	0.133	0.380
BMI	0.231	0.137	-0.098	0.527	0.023	0.882
Pol	-0.339	0.023*	-0.205	0.172	0.223	0.136
Kreatinin	0.499	0.000**	0.093	0.538	-0.195	0.194
CKD- EPI	-0.448	0.003**	-0.056	0.716	0.075	0.630
Proteinurija 24hurin	0.220	0.146	0.172	0.253	0.147	0.329

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Legenda: SUM VARNC- Teksturalna suma varijanse, BMI- indeks telesne mase (prema eng. body mass index), CKD- EPI -Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation

5. DISKUSIJA

Poslednjih dvadeset godina beleži se porast prevalence ne samo gojaznosti nego i terminalne bubrežne slabosti, pa se nametnulo pitanje uloge prekomerne telesne težine u nastanku i/ ili progresiji hronične bubrežne slabosti. Gojazne osobe imaju veliki rizik da razviju hiperlipidemiju, kardiovaskularne bolesti, hipertenziju, dijabetes melitus i slep apnea sindrom što upućuje na vezu gojaznosti i razvoja hronične bubrežne slabosti (294). Poslednjih godina objavljene su novije studije koje potvrđuju da je indeks telesne mase (BMI) faktor rizika za razvoj hronične bubrežne slabosti (Fox i sar. (295), Gelber i sar. (296), velika epidemiološka studija Hsu CY i sar. (297) i studija Norvežana (298)).

Promene u bubrežima u osoba sa proteinurijom koje imaju $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, kod kojih su kliničkom i patohistološkom analizom prethodno isključene druge bubrežne bolesti, jasno se definišu kao gojaznošću uslovljena glomerulopatija. Ovaj patohistološki entitet se opisuje kao sekundarna forma bolesti glomerula u gojaznih bolesnika sa morfološkim karakteristikama fokalno segmentne glomeruloskleroze i uvećanjem glomerula, ili samo uvećanjem glomerula (12,299).

Naše istraživanje je obuhvatilo 125 ispitanika kod kojih su patohistološkom analizom tkiva bubrega postavljene dijagnoze: fokalno segmentne glomeruloskleroze, IgA nefropatije, membranoznog glomerulonefritisa, membranoproliferativnog glomerulonefritisa, bolest minimalnih promena, dijabetesne nefropatije i nefroangioskleroze. Ispitanici su na osnovu vrednosti indeksa telesne mase podeljeni u dve grupe: gojazni sa $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ (63 ispitanika) i negojazni sa $BMI < 27 \text{ kg/m}^2$ (62 ispitanika).

Ispitanici su pri postavljanju dijagnoze imali od 18 do 80 godina, sa prosečnom starošću od 46.93 ± 15.10 godina. Prosečna starost gojaznih ispitanika iznosila je 50.1 ± 15.1 godina, a negojaznih ispitanika 44.1 ± 14.5 godina. Pokazali smo da pri analizi starosti između dve grupe ispitanika nije bilo statistički značajne razlike.

Pregledom je obuhvaćeno ukupno 77 ispitanika muškog pola i 48 ispitanika ženskog pola. Poređenje ispitanika po polu, između gojaznih i negojaznih ispitanika, nije pokazalo statističku značajnost.

Studije koje su do sada objavljene u svetu, a proučavale su bubrežnu funkciju gojaznih i negojaznih ispitanika, nisu posebno proučavale demografske karakteristike svojih ispitanika.

Ispitivanja u našem radu su pokazala da između gojaznih i negojaznih ispitanika nije postojala statistički značajna razlika u indikacijama za biopsiju bubrega, dužini trajanja bolesti pre biopsije bubrega i komplikacijama nakon biopsije bubrega. U obe grupe ispitanika, gojaznih i negojaznih, nefrotski sindrom je bio najčešća indikacija za perkutanu biopsiju bubrega (43(68.3 %) gojaznih vs 34 (54.8%) negojaznih ispitanika). Slično našoj, i u studiji Danilewicz i sar. (300) skoro isti procenat pacijenata sa gojaznošću uslovljenom glomerulopatijom i sa primarnom fokalno segmentnom glomerulosklerozom imaju nefrotski sindrom kao najčešću indikaciju za biopsiju bubrega. Dosadašnji podaci iz literature takođe potvrđuju da je najveća zastupljenost nefrotskog sindroma među kliničkim manifestacijama primarnih glomerulonefritisa (301).

U našem istraživanju poređena je bubrežna funkcija, kao i izraženost nefrotskog sindroma i proteinurije, na dan biopsije bubrega, 6, 12 i 24 meseca nakon biopsije bubrega u gojaznih i negojaznih ispitanika.

Na dan biopsije bubrega gojazni ispitanici su imali, u odnosu na negojazne, značajno nižu jačinu glomerulske filtracije (JGF) procenjenu formulama Cockcroft-Gault# i CKD- EPI što se slaže sa rezultata Berthouxa i sar. (302) koji su proučavali ispitanike sa IgA nefropatijom. Naši gojazni ispitanici su imali značajno više vrednosti BMI, kreatinina i triglicerida, više vrednosti holesterola, niže vrednosti proteina i albumina seruma. U radu Praga i sar. (162) gojazni ispitanici sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom su imali više vrednosti svih ispitivanih laboratorijskih parametara, osim vrednosti proteinurije koja je bila značajno niža u odnosu na negojazne (idiopatska fokalno segmentna glomeruloskleroza). Okabayachi Y. i sar. (303) nisu našli značajnu razliku u prosečnim vrednostima ispitivanih parametara bubrežne funkcije i nefrotskog sindroma između gojaznih i negojaznih ispitanika u vreme biopsije bubrega.

U našoj studiji, nakon 6 meseci praćenja, gojazni ispitanici su i dalje imali značajno smanjenu JGF procenjenu formulom Cockcroft-Gault# u poređenju sa negojaznim. U ostalim ispitivanim parametrima između dve grupe ispitanika nije postojala statistički značajna razlika. Dvanaest meseci nakon biopsije bubrega gojazni su, pored značajne razlike u vrednostima JGF procenjene formulom Cockcroft-Gault#, imali značajno veće vrednosti proteinurije kao i značajno manje vrednosti ukupnih proteina seruma. Nakon dve godine praćenja gojazni ispitanici su imali značajno manju JGF procenjenu formulom Cockcroft-Gault#. Sve vreme praćenja postojala je statistički značajna razlika u vrednostima BMI između gojaznih i negojaznih ispitanika.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi procena bubrežne funkcije i stepena oštećenja bubrega određuju se pomoću prediktivnih formula koje se zasnivaju na određivanju koncentracije kreatinina u serumu: Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cockcroft- Gault i Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD - EPI). Najčešće korišćene formule za određivanje jačine glomerulske filtracije MDRD i Cockcroft- Gault bazirane su na studijama koje su obuhvatile normalno uhranjene ispitanike (304,305). Naime, pokazano je da Cockcroft - Gault prevazilazi nivo JGF kod edematoznih i gojaznih osoba i zahteva uzimanje u obzir telesne površine. Uslov za primenu ovih formula kod gojaznih ispitanika trebalo da bi bude potvrda njihove validnosti u studijama koje obuhvataju ispitanike sa BMI >30kg/m². Formula MDRD, korigovana za telesnu površinu, se pokazala pouzdanija od formule Cockcroft- Gault i od JGF procenjene na osnovu klirensa kreatinina u 24 h urinu. Ova formula pokazuje manje vrednosti JGF u osoba sa višim nivoom JGF, pouzdanija je od prethodne formule u nižim vrednostima JGF (306). Formula MDRD se smatra najboljim pokazateljem jačine glomerulske filtracije u pacijenata sa JGF < 60ml/ min/m² i po KDIGO preporukama koristi se za procenu stadijuma hronične bubrežne slabosti (307).

Originalna Cockcroft-Gault formula koristi ukupnu telesnu masu ispitanika kao jedan od parametara za procenu JGF. Kod gojaznih pacijenata porast telesne mase nije praćen proporcionalnim povećanjem mišićnog tkiva iz koga potiče najveći deo kreatinina koji se nalazi u cirkulaciji. Koncentracija kreatinina ne raste proporcionalno sa ukupom telesnom masom (308, 309). Na osnovu originalne Cockcroft- Gault formule izvedene su formule: Cockcroft- Gault_{BSA} i Cockcroft- Gault_{LBW} za procenu JGF kod gojaznih. Cockcroft -Gault_{LBW} je izvedena iz originalne Cockcroft- Gault gde je umesto telesne mase korišćen LBW koji se, kao deo sastava tela, sastoji od mišića, kostiju, vitalnih organa i ekstracelularne tečnosti, lipida u ćelijskim membranama, centralnom nervnom sistemu i kostnoj srži (284). Kod gojaznih ispitanika ove navedene formule nisu dovoljno precizne. Mi smo u studiji koristili formulu Cockcroft-Gault# koja predstavlja kombinaciju originalne Cockcroft-Gault za ispitanike sa BMI < 27kg/m² i Cockcroft Gault_{LBW} za ispitanike sa BMI ≥ 27kg/m².

U našem radu kretanje bubrežne funkcije merene jačinom glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault# praćeno je na dan biopsije, 6, 12 i 24 meseca nakon biopsije bubrega. Utvrdili smo da u obe grupe ispitanika, gojaznih i negojaznih, dolazi do značajnog smanjenja vrednosti JGF procenjene formulom Cockcroft-Gault# tokom dve godine

praćenja što se slaže sa rezultatima Okabayachi i sar. (303) koji su poredili dve grupe gojaznih ispitanika sa različitim vrednostima BMI i koristili formulu za procenu JGF, baziranu na koncentraciji serumskog kreatinina, a modifikovanu za Japanske ispitanike. Takođe, ovo smanjenje JGF slaže se i sa rezultatima studija Kabhama i sar. (12) Bertoxa i sar. (302) kao i Chagnaca i sar. (310). U našoj studiji u gojaznih ispitanika smanjenje je iznosilo 14.7%, a u negojaznih ispitanika 13.7%, ali bez statistički značajne razlike između grupa. Okabayachi i sar. (303) dobijaju da je najveći broj gojaznih i negojaznih ispitanika imao smanjenje JGF za 30%, ali takođe bez statistički značajne razlike između dve grupe.

Naša istraživanja, tokom dve godine praćenja, pokazala su da dolazi do značajnog smanjenja vrednosti proteinurije u obe grupe ispitanika (u gojaznih 62.9% vs u negojaznih 71.8%) što se slaže sa rezultatima Kabhama i sar. (12). Praga i sar. (162) beleže značajno smanjenje proteinurije nakon 6 meseci praćenja u grupi gojaznih ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom ukazujući na kratkoročni antiproteinurični efekat terapije ACE inhibitorima. Nakon 12 meseci praćenja dolazi do porasta vrednosti proteinurije i vraćanje na bazične vrednosti. Ovaj izostanak antiproteinuričnog efekta ACE inhibitora istraživači objašnjavaju povećanjem BMI kod svih pacijenata. Povezanost proteinurije i gojaznosti prvi put je opisana pre 40 godina (311). Godine 1980. prijavljeno je svega nekoliko prikaza slučajeva i serija autopsija o pacijentima sa gojaznošću uslovljenom glomerulopatijom (312,313). Kabham i sar. (12) su 2001.god. objavili prvu veliku studiju o ovom entitetu. Kod gojaznih, nivo vrednosti proteinurije može da varira. Međutim, u nekim pojedinačnim slučajevima može da dostigne i nefrotski rang ($\geq 3.5\text{g/dan}$). Gojazni pacijenti sa gojaznošću uslovljenom glomerulopatijom retko razviju hipoproteinemiju, hipoalbuminemiju, edeme ili druge karakteristike kompletnog nefrotskog sindroma čak i pri masivnim proteinurijama (162,168). Ovo može biti značajno u diferencijalnoj dijagnozi sa drugim proteinuričnim bolestima bubrega koje se takođe javljaju kod gojaznih pacijenata (idiopatska fokalno segmentna glomeruloskleroza, membranozna nefropatija, bolest minimalnih promena). Razlog izostanka kompletnog nefrotskog sindroma u gojaznih bolesnika sa gojaznošću uslovljenom glomerulopatijom je nepoznat. Sa jedne strane objašnjenje može da bude u razvoju hepatične kompenzacije u sintezi proteina, a sa druge strane manjem stepenu oštećenja podocita, selektivnosti proteinurije i različitoj tubulskoj reapsorpciji filtriranih proteina, veoma sporom povećanju izlučivanja proteina urinom. Morales i Praga (164) su pokazali da je kod bolesnika sa masivnom proteinurijom, bez razvoja kompletnog nefrotskog

sindroma uz dokazanu hiperfiltraciju, izlučivanje urinom β -2 mikroglobulina i tubularnog enzima N-acetil-B-glukozaminidaze (NAG) značajno manje nego kod bolesnika sa sličnim vrednostima proteinurije sa kompletnim nefrotskim sindromom.

U našoj studiji gojazni su imali, kao što smo već napomenuli, na dan biopsije bubrega više vrednosti proteinurije u odnosu na negojazne ispitanike. Nakon 6 meseci praćenja proteinurija je bila niža u negojaznih, ali bez značajnosti. Dvanaest meseci nakon biopsije proteinurija je bila značajno niža u negojaznih u poređenju sa gojaznim ispitanicima. Dakle, značajan broj negojaznih ispitanika imao je kompletnu remisiju u poređenju sa gojaznim (19 (59.4%) negojaznih vs 12(35.3%) gojaznih). Inkompletna remisija verifikovana je kod 8 (25%) negojaznih i 11(32.4%) gojaznih ispitanika, dok kod 5 (15.6%) negojaznih i 11(32.4%) gojaznih nije došlo do remisije bolesti. Ali, nakon 24 meseca praćenja nije bilo značajne razlike u broju ispitanika sa kompletnom remisijom (11(61.1 %) negojaznih vs 10 (37.0 %) gojaznih ispitanika).

Guitierrez i sar. (314) su prikupili podatke iz osam centara u Španiji i beleže da je značajan broj bolesnika sa IgA nefropatijom imao kompletnu remisiju bolesti 53 (37% bolesnika) sa medijanom praćenja 108 meseci, dok je značajno manji broj ispitanika imao kompletnu remisiju u grupi Kineskih istraživača Shena i sar. (315) (kompletnu i inkompletnu remisiju je imalo ukupno 34% ispitanika, 46% ispitanika je bilo bez remisije). Polanko i španska grupa istraživača (316) prateći bolesnike samo sa membranoznim glomerulonefritisima, tokom 91 meseca, utvrdila je spontanu remisiju, nakon dve godine, kod 31.7% bolesnika (polovina bolesnika imala je kompletnu, a druga polovina parcijalnu remisiju), a 5.7% bolesnika imalo je relaps bolesti. Podaci u literaturi o ishodu lečenja primarnih glomerulonefritisa Brauna i sar. (317) sprovedeni na 200 bolesnika u četiri centra u Nemačkoj pokazuju da je 19% bolesnika sa kompletnom remisijom, 14% sa parcijalnom remisijom, 37% bolesnika kod kojih nije zapažen povoljan efekat terapije, 17% sa progresijom bolesti i bubrežnog oštećenja i smrtni ishod kod 13% bolesnika tokom prosečnog praćenja 2,8 godina. Ove razlike se bar donekle mogu objasniti kraćim vremenom praćenja kao i manjim brojem ispitanika u našoj studiji.

Rezultati do sada objavljenih studija o ishodu lečenja u raznim tipovima glomerulonefritisa potenciraju prolongirano praćenje bolesnika, naročito kada treba doneti odluku o nastavku ili eventualnoj korekciji imunosupresivne terapije. Nedostatak ove studije može da bude kraći vremenski period praćenja ispitanika u odnosu na studije koje su do sada objavljene (u pojedinim studijama 5-20 godina).

U našim istraživanjima, 6 meseci nakon lečenja, kod ispitanika nije bilo značajne razlike u vrsti primenjene terapije. Simptomatska terapija je primenjena kod 13(29.5%) gojaznih i 17(42.5%) negojaznih ispitanika, kortikosteroidi su primenjeni kod 21(47.4%) gojaznih i 15 (37.5%) negojaznih ispitanika, dok je ukupno 11(13.1%) ispitanika dobijalo kombinaciju simptomatske i kortikosteroidne terapije.

Više studija je ukazalo da je smanjenje telesne težine uzrokovano nisko kaloričnim načinom ishrane, barijatrijskom operacijom ili lekovima povezano sa značajnim antiproteinuričnim efektom. Prva studija koja je istakla značaj povezanosti gubitka u telesnoj težini i smanjenja vrednosti proteinurije kod gojaznih dijabetičara, na nisko kaloričnoj dijeti, bila je studija Vasqueza i sar. (318) objavljena 1984.god. Zatim slede i rezultati drugih studija (Solerte i sar. (319), Saiki i sar. (320) i u novije studije sa gojaznim ne-dijabetičarima (Praga (321) i sa ispitanicima sa proteinuričnim nefropatijama (Morales (22)). Novije studije su proučavale efekte barijatrijske operacije kod pacijenata sa ekstremnom gojaznošću, ukazujući na povezanost ove intervencije sa smanjenjem telesne težine i proteinurije (Palomar i sar. (322) i Agrawal i sar. (323))

Gubitak telesne težine uzrokovan dijetom, fizičkom aktivnošću ili lekovima mogu smanjiti proteinuriju raznim mehanizmima (324,325,326): bolja kontrola arterijskog krvnog pritiska, lipidnog profila (povećanje HDL holesterola, smanjenje LDL holesterola, smanjenje triglicerida), bolja kontrola glikemije kod T2DM, smanjenje koncentracije leptina (327), smanjenje glomerulske hiperfiltracije (328), smanjenje aktiviranih komponenti renin-angiotenzin aldosteron sistema (329), smanjenje u inflamatornom procesu i oksidativnom stresu. Smanjenje proteinurije, kao posledica gubitka u telesnoj težini, može se objasniti ovim povoljnim promenama. Ipak, klinička studija Praga i Moralesa (330) ukazala je da je smanjenje proteinurije bio nezavistan faktor rizika od krvnog pritiska ili promene lipidnog profila.

Gubitak u telesnoj težini indukuje promene u citokinima i hormonima masnog tkiva. Gojazni imaju povišen nivo leptina, hormona kojeg sekretuju adipociti, a ima ulogu u regulaciji ishrane (331). Eksperimentalne studije su pokazale da nakupljanje leptina u pacova indukuje pojavu proteinurije i glomeruloskleroze. U gojaznih pacova povećana je sinteza faktora koji utiču na stvaranje sklerozo- fibroznih formacija poput transformišućeg faktora rasta TGF β i kolagena tipa IV (327). Nedavna studija Ix JH i sar. (332) je pokazala da su nizak nivo adiponektina i visok nivo fetuina A povezani sa gojaznošću, metaboličkim sindromom i

albuminurijom (332). Inhibicija aktivnosti 5 adenzin monofosfata aktivirane protein kinaze (AMPK) dovodi do gubitka stimulacije adiponektina i igra glavnu ulogu u negativnim posledicama gojaznosti na bubrege i jetru. Pored toga, već je ukazano da nisko kalorična dijeta dovodi do smanjenja nivoa fetuina A, povećanja nivoa adiponektina i stimulacije AMPK (332). Visfatin, proinflamatorni citokin, može indukovati ekspresiju interleukina-6 (IL-6) i drugih proinflamatornih citokina koji mogu doprineti insulinskoj rezistenciji i vaskularnom oštećenju (327).

Sve napred navedeno ukazuje da modifikacija leptina, adiponektina i drugih supstanci koje stvaraju adipociti, imaju glavnu ulogu u antiproteinuričnom efektu gubitka telesne težine i postaju novo polje interesovanja kliničara i istraživanja u smislu povezanosti nefropatije uslovljene gojaznošću i načina ishrane.

Blokiranje renin-angiotenzin aldosteron sistema sa ACE inhibitorima i antagonistima receptora angiotenzina II ima uticaj na sva stanja prouzrokovana hiperfiltracijom u eksperimentalnom i kliničkom modelu (325). Smanjenje proteinurije, u kliničkom smislu, dobar je pokazatelj ove terapije u bilo kom tipu proteinurične nefropatije (333). Skorija istraživanja ukazuju da je gojaznost stanje parcijalne rezistencije na antiproteinurični i renoprotektivan efekat blokatora renin-angiotenzin aldosteron sistema (162). Koncentracija aldosterona u plazmi je disproporcionalno visoka u gojaznih hipertenzivnih bolesnika, naročito u prekomerno gojaznih (334). Ovo povećanje je nezavisno od nivoa renina u plazmi. Humani adipociti su u mogućnosti da sakriju faktore koji direktno utiču na stvaranje aldosterona u nadbubrežnim žlezdama (335). Ovo može ukazati da gojazne osobe mogu biti osetljive na antiproteinurično, renoprotektivno i kardioprotektivno dejstvo spironolaktone i drugih antagonista aldosterona (170,336).

U daljem toku naše studije morfometrijskom analizom odredili smo kod svih ispitanika volumen i gustinu glomerula. Gojazni ispitanici su imali veći poluprečnik, značajno veći volumen glomerula, a manju gustinu glomerula u odnosu na negojazne ispitanike. Nakon toga morfometrijskom analizom utvrđene su varijacije u volumenu i gustini glomerula gojaznih i negojaznih ispitanika sa patohistološkom dijagnozom: fokalno segmentne glomeruloskleroze, IgA nefropatije, membranoznog glomerulonefritisa i membranoproliferativnog glomerulonefritisa. Morfometrijska analiza kod ispitanika sa dijabetesnom nefropatijom i nefroangiosklerozom nije rađena jer je našim istraživanjem uključen mali broj ispitanika sa ovim

patohistološki potvrđenim dijagnozama. U literaturi koja je dostupna nema podataka o morfometrijskim parametrima kod bolesnika sa ovim dijagnozama.

Pokazali smo da gojazni ispitanici sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom imaju značajno veće vrednosti poluprečnika i volumena glomerula, manje vrednosti gustine glomerula u poređenju sa negojaznim ispitanicima. Morfometrijska analiza glomerula naših ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom potvrđuje ranija saznanja Praga i sar. (162), Kabhama i sar. (12), Danilowitza i sar. (300) i Tsuboi i sar. (19). Takođe, pokazali da smo da su i gojazni ispitanici sa IgA nefropatijom imali veće vrednosti poluprečnika, značajno veće vrednosti volumena glomerula, dok su vrednosti gustine glomerula bile značajno manje u odnosu na negojazne ispitanike što se slaže sa rezultatima Tsuboi i sar. (337).

Iako patogenetski mehanizam gojaznošću uslovljene glomerulopatije nije još jasno definisan, pokazano je da uvećanje glomerula može biti usko povezano sa intraglomerulskom hiperfiltracijom i hipertenzijom. Neka moguća objašnjenja za ovu tipičnu karakteristiku gojaznošću uslovljene glomerulopatije su ponuđena kroz eksperimentalne studije, ali i studije u humanoj populaciji: a. povećanje simpatičke nervne aktivnosti i/ili sistemskog arterijskog pritiska u gojaznih (12,148,162,163), b. u gojaznih osoba je povećana reapsorpcije soli i vode zbog aktivacije renin- angiotenzin aldosteron sistema, što dovodi do glomerulske hiperfiltracije preko tubuloglomerulske povratne sprege i intraglomerulske hipertenzije zbog vazodilatacije aferentne i vazokonstrikcije eferentne arteriole, a vazokonstrikcija eferentne arteriole može dalje dovesti do smanjenog protoka kroz peritubularne kapilare i ishemijskog bubrežnog oštećenja (338), c. dokazana je u tkivu bubrega gojaznih i povećana sekrecija faktora rasta koji pospešuju angiogenezu (118). Povećanje broja kapilara u glomerulu i povećanje površine filtracije predstavljaju kompenzatorne mehanizme u okviru hiperfiltracije glomerula. Na osnovu svega navedenog nameće se zaključak da su proteinurija i fokalno segmentna glomeruloskleroza u gojaznošću uslovljenoj glomerulopatiji rezultat kompenzatornih oštećenja u cilju očuvanja optimalne površine glomerulskih kapilara. Fukuda i sar. (100) su u eksperimentalnoj studiji ukazali i na moguću ulogu hipertrofije podocita u okviru kompenzatornih lezija u nastanku gojaznošću uslovljene glomerulopatije.

Druga patohistološka karakteristika gojaznošću uslovljene glomerulopatije, pored glomerulomegalije, je manja gustina glomerula u ovih osoba u odnosu na negojazne i zdrave osobe. Iako više faktora rizika, uključujući i hipertrofiju bubrega, mogu biti uzrok manjoj gustini

kod pacijenata sa gojaznošću uslovljenom glomerulopatijom, rezultati studija Tsuboi i sar. (19,337,339) ukazuju da pacijenti sa gojaznošću uslovljenom glomerulopatijom imaju manji broj nefrona, u poređenju sa pacijentima sa drugim bolestima bubrega ili sa osobama bez oštećenja bubrega.

U našem radu kod ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom dobili smo da je korelacija volumena glomerula sa BMI bila visoko statistički značajna istog smera. Gojazni ispitanici sa većim BMI imali su veći volumen glomerula. Korelacija gustine glomerula ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom sa BMI nije bila statistički značajna. U grupi naših ispitanika sa IgA nefropatijom korelacija volumena glomerula sa BMI bila je visoko statistički značajna istog smera odnosno gustine glomerula sa BMI bila je visoko statistički značajna suprotnog smera. To potvrđuje da gojazni ispitanici sa IgA nefropatijom imaju veći volumen, a manju gustinu u odnosu na negojazne. Studija Hoya i sar. (340) na autopsiji dokazanim bolestima bubrega pokazala je da je nekoliko faktora, uključujući veći BMI i smanjenje ukupnog broja glomerula, povezano sa uvećanjem volumena glomerula. Kohortna studija Tsuboi i sar. (341) pokazala je da su veći BMI i manja gustina glomerula dobijena biopsijom bubrega, nezavisno jedan od drugog, povezani sa povećanjem volumena glomerula. Odnos gustine glomerula/ BMI pokazuje jaču povezanost sa volumenom glomerula nego svaki od ovih parametara posebno. Kako je u pacijenata sa gojaznošću uslovljenom glomerulopatijom povećanje telesne mase, uzrokovano uvećanjem mišićne mase, povezano sa histopatološkim nalazom u pacijenata sa gojaznošću uslovljenom glomerulopatijom (glomerulomegalijom i fokalno segmentnom glomerulosklerozom), ovo ukazuje da je telesna masa primarno važna u bubrežnom oštećenju (342). Sa druge strane većina bodi bildera nema urinarne abnormalnosti i ne razvije bubrežno oštećenje, ukazujući na to da BMI nije jedini faktor rizika odgovoran za oštećenje bubrega. S toga se može zaključiti da se patogeneza gojaznošću uslovljene glomerulopatije može objasniti neslaganjem između smanjenja mase nefrona i povećanja ukupne telesne mase. Uvećanje glomerula, posledica takvog neslaganja, može dovesti do daljeg smanjenja mase nefrona, što vodi *circulus viciosus* kompenzatornog glomerularnog oštećenja.

Nedavne autopsijske studije Hughsona i sar. (343) i Nyengaard i sar. (344) su ukazale na veći varijabilitet u broju nefrona kod normalnih individua u odnosu na dosadašnja shvatanja. Moguće da je glomerulska hiperfiltracija izraženija kod osoba koje su rođene sa smanjenim brojem nefrona i tokom života postanu gojazne. Poznato je da je broj humanih nefrona određen

poslednjim stadijumom gestacijske starosti (34-36 nedelja) i da se ne povećava nakon rođenja (345). Dalje, broj nefrona je u korelaciji sa telesnom težinom na rođenju (343), a smanjena telesna težina na rođenju je faktor rizika za razvoj: hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti i progresije bolesti bubrega tokom života (345,346). Ovo upućuje na to da bi kod gojaznih osoba sa gojaznošću uslovljenom glomerulopatijom analiza telesne težine bila interesantna i od značaja. Eksperimentalno smanjenje mase nefrona klinički odgovara kongenitalnoj renalnoj ageneziji ili nefrektomiji. Praga i sar. (347) i Gonzales i sar. (348) su pokazali da gojazni pacijenti imaju, nakon unilateralne nefrektomije, veći rizik za razvoj značajne proteinurije i hronične bubrežne slabosti. Takođe je poznato da je starenje povezano sa smanjenjem broja nefrona, ukazujući na to da starenje može biti faktor rizika za nastanak oštećenja bubrega uzrokovanog gojaznošću (344).

Hronična bubrežna slabost se karakteriše progresivnim i nepovratnim smanjenjem JGF. Kada se JGF smanji ispod 30 ml/ min, a koncentracija kreatinina u serumu poraste iznad 200 $\mu\text{mol/l}$, hronična bubrežna slabost napreduje dovodeći do nepovratnih promena bubrežnog parenhima. Broj bolesnika u završnom stadijumu hronične bubreže slabosti ima tendenciju stalnog porasta. U ovom stadijumu povećani su morbiditet i mortalitet, a smanjen kvalitet života obolelih. Pravovremeno i adekvatno postavljanje dijagnoze i lečenje bolesnika sa početnom slabošću bubrega može sprečiti i/ili usporiti razvoj i napredovanje bolesti do završnog stadijuma hronične slabosti bubrega. Potrebno je delovati na sve faktore rizika koji dovode do napredovanja hronične bubrežne slabosti. Neophodno je usporiti opadanje JGF kontrolom krvnog pritiska, primenom blokatora renin- angiotenzin sistema, kontrolom glikemije, kontrolom dijetetskog unosa proteina, smanjenjem telesne težine, korekcijom anemije i primenom lekova za korekciju poremećaja metabolizma lipida i fosfata (180).

Tokom progresije hronične bubrežne slabosti, broj sklerotičnih glomerula se povećava u skladu sa stepenom progresije, a preostali glomeruli pokazuju kompenzatornu glomerulomegaliju. U tom procesu smanjenja mase nefrona kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću, gojaznost može dodatno da utiče na funkciju bubrega. U našoj studiji, kao što smo već napomenuli, gojazi ispitanici su na početku istraživanja imali značajno nižu JGF procenjenu formulom Cockcroft-Gault# u odnosu na negojazne. Tokom 2 godine praćenja dolazi do smanjenja JGF procenjene formulom Cockcroft-Gault# u obe grupe ispitanika, ali bez statistički značajne razlike između grupa. Naši rezultati upućuju da gojaznost nije značajno

uticala na progresiju bolesti. To možemo objasniti manjim brojem naših ispitanika kao i kraćim vremenskim periodom praćenja u poređenju sa drugim studijama koje su do sada objavljene, a ispitivale su uticaj gojaznosti na progresiju hronične bubrežne slabosti.

Neke studije su poredile progresiju hronične bubrežne slabosti, u čijoj osnovi je bila fokalno segmentna glomeruloskleroza, i gojaznošću uslovljenu glomerulopatiju i pokazale su da je gojaznošću uslovljena glomerulopatija imala sporiju progresiju. Tako su Praga i sar. (162), prateći bolesnike 5 i 10 godina nakon biopsije bubrega, zaključili da je preživljavanje bubrega posle 5 i 10 godina značajno bolje kod bolesnika sa gojaznošću uslovljenom glomerulopatijom nego sa primarnom fokalno segmentnom glomerulosklerozom (77% i 55% u gojaznih bolesnika, 52% i 30% u bolesnika sa primarnom fokalno segmentnom glomerulosklerozom). Druge studije su ukazale da gojaznost može ubrzati progresiju hronične bubrežne slabosti. Tako su Bonet i sar. (21) ukazali da je $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$ značajan faktor rizika za progresiju hronične bubrežne slabosti u bolesnika sa IgA nefropatijom. Bertox i sar. (302) su pokazali u kohorti od 331 bolesnika sa IgA nefropatijom da je normalan ili povišen BMI u vreme biopsije bubrega povezan sa lošijim ishodom bolesti kod prekomerno uhranjenih/ gojaznih osoba sa IgA nefropatijom: veći broj ispitanika je imao hipertenziju i proteinuriju $> 1\text{g/dan}$. Takođe, apsolutni renalni rizik (ARR) za smrt/ dijalizu je bio značajno veći kod gojaznih ispitanika u poređenju sa negojaznim. Gojazni ispitanici sa IgA nefropatijom su imali očekivano lošiju prognozu bolesti.

U našoj studiji u grupi ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom utvrdili smo da je korelacija gustine glomerula sa vrednostima kreatinina seruma bila značajna suprotnog smera. Gojazni ispitanici sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom sa manjom gustinom glomerula imali su veće vrednosti kreatinina. U našem radu u ispitanika sa IgA nefropatijom nije bilo povezanosti između gustine glomerula i proteinurije što se slaže sa rezultatima Tsuboi i sar. (349). Tsuboi i sar. (19,337) ukazuju da je niža gustina glomerula kod ispitanika sa IgA nefropatijom nezavistan prediktor progresije bolesti.

U literaturi nema dovoljno podataka o studijama koje su se bavile morfometrijskom analizom ispitanika sa membranoznim i membranoproliferativnim glomerulonefritisom.

U grupi ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom pokazali smo da su gojazni ispitanici imali manji poluprečnik i volumen glomerula, ali bez statističke značajnosti što se ne slaže sa rezultatima studija Paraskeve i sar. (350) i Danilovitz i sar. (351). U ovim studijama nemamo podatke o vrednostima gustine glomerula. Ove manje vrednosti poluprečnika i

volumena glomerula u gojaznih ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom možemo objasniti difuznim zadebljanjem bazalne membrane glomerula kao i promenama u okolnom tubulointersticijumu u vidu atrofije pripadajućih kanalića oko kojih je intersticijum proširen. U nekim patohistološkim nalazima naših ispitanika opisana je u tubulointersticijumu difuzna početna intersticijska fibroza, infiltracija limfocitima i monocitima/ penušavo transformiranim makrofagima sa stvaranjem jačeg infiltrata limfocitno- monocitne infiltracije u dubljem delu kortikomedularne zone i atrofija 10- 15% kanalića, dok u drugima samo manji fokusi mononuklearne infiltracije subkapsularno i dublje u korikomedularnoj zoni, sa intersticijskom fibrozom i atrofijom svega 5% tubula. Takođe, krvni sudovi su zadebljali zidova i suženih lumena kao posledica mioelastofibroze tunike medije i hijalinoze tunike intime.

Nakon toga punih 20 godina nisu rađena morfometrijska merenja kod bolesnika sa membranoznim glomerulonefritisom. Poslednjih nekoliko godina, ponovo se javlja interesovanje za ovom analizom kod bolesnika sa membranoznim glomerulonefritisom. Tsuboi i sar. (337,339) su analizirali od morfometrijskih parametara samo gustinu glomerula. Naši gojazni ispitanici sa membranoznim glomerulonefritisom imali su manju gustinu glomerula u odnosu na negojazne ispitanike što se slaže sa rezultatima Tsuboi i sar. (19,339). Dalje, pokazali smo da je povezanost gustine glomerula ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom sa proteinurijom bila značajna i to suprotnog smera. Ispitanici sa manjom gustinom imali su veće vrednosti proteinurije što se slaže sa rezultatima studija Tsuboi i sar. (19,339). Oni ukazuju da je niža gustina glomerula kod ispitanika sa membranoznom nefropatijom nezavistan prediktor progresije ove bolesti. Rezultati naših istraživanja podržavaju pomenute nalaze Tsuboi i sar.

U literaturi su nam dostupni samo podaci o morfometrijskoj analizi glomerula ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom rađeni u pedijatrijskoj populaciji pre 25 godina. Mi smo u grupi ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom pokazali da su gojazni ispitanici imali veći poluprečnik i volumen glomerula, ali i veću gustinu glomerula u poređenju sa negojaznim ispitanicima što se slaže sa radovima Hatorri i sar. (352), White i sar. (353) i West i sar. (354) kod gojazne dece. Ovo uvećanje sva tri parametra glomerula (poluprečnika, volumena i gustine glomerula) može se objasniti proliferacijom mezangijskih ćelija kao i uvećanjem megangijuma kao posledica uvećanog mezangijskog matriksa kod ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom. Korelacija gustine kod ispitanika sa

membranoproliferativnim glomerulonefritisom sa proteinurijom bila je statistički značajna negativnog smera što takođe može da se objasni izraženom proliferacijom mezangijskih ćelija.

U našoj studiji, pored morfometrijskih parametara, odredili smo i parametre fraktalne i teksturalne analize glomerula. Fraktalna analiza je matematički i biofizički algoritam koji se danas široko primenjuje u medicinskim naukama. Najpre su fraktalne karakteristike primećene kod biljaka čije pojedine strukture (listovi, latice cveta, koren same biljke, unutrašnjost plodova) ponekad imaju strukturu koja po svojoj prirodi nije nasumično organizovana, već prati određene biofizičke zakone (Bellido i sar. (355), Losa i sar. (356)).

Poslednjih 20 godina mnogi istraživači su pokušali da primene fraktalnu analizu u biomedicinskim naukama poput histologije, patologije i fiziologije. Ovi pokušaji su bili često bez velikog uspeha. Najviše radova koji proučavaju fraktalnu analizu je objavljeno u oblasti neuronauke. Losa i sar. (356) su pokazali da fraktalna analiza može da se primenjuje za evaluaciju citoarhitekture mozga u fiziološkim i patološkim uslovima. Parametri fraktalne analize mogu da se koriste za analizu granjanja dendrita i aksona u nervnim ćelijama.

U histologiji, patologiji i drugim morfološkim naukama nije bilo mnogo mogućnosti da se kvantifikuju strukturne promene sve dok nisu otkriveni matematički modeli fraktalne i teksturalne analize. Evaluacija citoarhitekture u tkivima često je zavisila od subjektivne procene istraživača (patologa, biologa), njihovog znanja i iskustva. U naučno-istraživačkom radu, niska saglasnost istraživača generalno ne ostavlja teške posledice. Vremenom se povećava broj istraživanja. Međutim, u postavljanju definitivne dijagnoze u medicinskim naukama, oslanjanje isključivo na iskustvo i subjektivnost stručnjaka može dovesti do medicinskih grešaka sa teškim posledicama po pacijenta. Ovo je naročito važno u patologiji. Često je patohistološka analiza biopsije tkiva poslednja u nizu dijagnostičkih procedura kojom se postavlja konačna dijagnoza. Na osnovu patohistološkog nalaza, često se donosi konačna odluka o vrsti terapije (npr. da li će najpre biti primenjena hemioterapije ili hirurška intervencija u slučaju maligniteta). U ovoj fazi lekarska greška može biti fatalna po pacijenta ako se ne primeni odgovarajuća terapija.

Fraktalna analiza je jedna od prvih metoda koja je promenama u strukturi tkiva i ćelija uspeła da dodeli „broj“. Parametri fraktalne analize su fraktalna dimenzija i lakunarnost. Kako je u osnovi softverski matematički algoritam, sama procedura se može ponoviti više puta (357). Primena ovog softverskog modela našla je važnost u medicini u patološkim uslovima poput infiltracije vezivnim tkivom, inflamaciji, kancerogenezi, traumi što potvrđuju rezultati studija

Azemina i sar. (358), Chapparda i sar.(359), Di Ieva i sar. (360), Gaudia i sar. (361) i Hotta i sar. (362).

Teksturalna analiza je drugi savremeni metod, isključivo matematički, za procenu strukture dvodimezionalnih objekata poput slika i mikrografa (Castellanos i sar.(363), Galavis i sar.(364), Harrison i sar. (365), Huber i sar.(366)). Warnick i sar. (367) su ovaj metod koristili u geografiji za analizu topografskih karakteristika zemljišta i objekata koji su prethodno slikani iz satelita ili letelica. Početkom 21.veka našao je svoju primenu u biologiji i medicini što potvrđuju radovi Mayerhoefera i sar. (368) i Lindera i sar. (369).

GLCM (*Grey level co-occurrence matrix*) algoritam procenjuje vrednost: angularnog drugog momenta, teksturalnog kontrasta, teksturalne korelacije, inverznog momenta razlike i teksturalne sume varijanse. Ovo su uglavnom parametri takozvane statistike drugog reda pri čemu se umesto pojedinačnih vrednosti pri analizi sirovih podataka, uzimaju u obzir parovi vrednosti koji sačinjavaju odgovarajući matematički matriks. Potencijalna primena ovog modela u biološkim naukama još uvek nije dovoljno istražena. Iako je pokazano da promena celularnog angularnog momenta postoji tokom nekih fizioloških procesa (apoptoza, starenje), neće kod svake ćelije promenom ovog parametra da nastupi jedan od fizioloških procesa (357).

U našoj studiji fraktalnom i teksturalnom analizom glomerula svih ispitanika pokazali smo da su gojazni ispitanici, u poređenju sa negojaznim, imali veće prosečne vrednosti teksturalne sume varijanse, angularnog drugog momenta, teksturalnog kontrasta i lakunarnosti, dok su prosečne vrednosti teksturalne korelacije, inverznog momenta razlike i fraktalne dimenzije bile približno jednake u dve grupe ispitanika.

Veliki broj radova pokušao je da primeni fraktalnu analizu u medicini. Švajcarski istraživači Losa i Kasteli (356,370) pokazali su na tumorskim ćelijama karcinoma dojke da hromatin menja svoje fraktalne karakteristike nakon izlaganja proapoptotskoj hemijskoj supstanci. To upućuje da se ova metoda može koristiti za otkrivanje rane faze programirane ćelijske smrti. Studije Yasara i sar. (371), Borys i sar. (372) i Gilmora i sar. (373) su pokazale da je lakunarnost parametar fraktalne analize kojim se određuje heterogenost fraktalne strukture. Broj i veličina praznih polja (regiona bez strukture), nakon binarizacije slike, direktno utiču na vrednost ovog parametra što potvrđuju studije Waliszewska i sar. (374), Pribica i sar. (375), Borysa i sar. (372), Gilmora i sar. (373).

Pantić i sar. (376) su detaljno proučavali lakunarnost i pokazali da ovaj parametar poseduje relativno veliki stepen senzitivnosti u detekciji ranih promena u ćelijskom jedru tokom programirane ćelijske smrti. Fraktalna analiza lakunarnosti je ranije detektovala apoptozu u poređenju sa fluorometrijskim metodama. Rezultati ove studije ukazuju da je lakunarnost važan parametar u ćelijskoj fiziologiji i molekularnoj biologiji. Ovaj parametar se može koristiti za identifikaciju diskretnih promena koje nisu vidljive standardnom mikroskopijom.

Potencijalna primena lakunarnosti u medicini je velika. U patologiji ova metoda može, prilikom skorovanja uzoraka dobijenih biopsijom, biti od pomoći za donošenje validnog zaključka. Takođe, lakunarnost, fraktalna dimenzija i parametri teksturalne analize se možda mogu zajedno koristiti da bi se napravio jedinstven tzv. scoring sistem u patohistološkoj evaluaciji izmenjenih tkiva i ćelija (357).

Jedan od nedostataka fraktalne analize je fokusiranost ove analize na dvodimenzionalni objekat tj. mikrograf tkiva. Karakteristike mikrografa zavise od velikog broja faktora: svetlosne ekspozicije, korišćenja odgovarajućeg objektiva (uveličanja), tipa mikroskopa, tipa kamere, filtera, karakteristika kondenzora na mikroskopu. Pantić i sar. (376,377,378) su pokazali da se dobijaju dva mikrografa sa različitim vrednostima fraktalne dimenzije ako se slikanje jednog tkiva obavlja u mračnoj prostoriji, a potom isto slikanje obavi u osvetljenoj prostoriji.

Drugo ograničenje fraktalne analize je u samom tkivu koje se analizira. Normalna tkiva u fiziološkim uslovima imaju delove koje su više homogeni (ispunjeni ćelijama) i više heterogeni (ispunjeni vezivnim tkivom). Ako se slika napravi u području koje ima više detalja (ćelija), očekuje se da će fraktalna dimenzija imati veću vrednost. Sa druge strane, slikanjem područja sa malo celularnih ili drugih elemenata očekuje se da će fraktalna dimenzija imati manju vrednost. Da bi se ovaj problem prevazišao u patologiji i histologiji, preporučuje se pravljenje uzorka od većeg broja slika i računanje srednje vrednosti i standardne devijacije za fraktalne parametre pre donošenja definitivnog zaključka o kompleksnosti citoarhitekture. Pantić i sar. (376,377,378) preporučuju drugo rešenje da se slika uvek pravi na istom mestu u tkivu, npr. fotografisanje istih ćelija pre i posle delovanja nekog štetnog činioca.

Treće ograničenje fraktalne analize je činjenica da se za njeno izvođenje slika binarizuje. Naime kod box-counting metode slika se prvo binarizuje, pa onda pokriva nizom kvadrata različitih veličina. Softver određuje broj kvadrata na svakoj skali, koji su ispunjeni crnim rezolucionim jedinicama (pikselima). Ovo je komplikovan matematički metod iz koga proističe

mnogo korisnih podataka. Međutim, tokom procesa binarizacije može doći do gubitka većeg dela informacija. Kod primene fraktalne analize na jedro ćelija pokazano je da je heterohromatin na mikrografiji tamniji od euhromatina. Ali, to ne znači da će nakon binarizacije ceo heterohromatin postati crn, a euhromatin beo.

Pantić i sar. (290) su objavili prvu studiju o primeni parametara fraktalne i teksturalne analize u ispitivanju starosnih promena u parenhimu bubrega na animalnom modelu miševa. Ova studija je u saglasnosti sa stanovištem da se tkivna kompleksnost u biološkim strukturama smanjuje starenjem. Postoji nekoliko objašnjenja za smanjenje tkivne kompleksnosti. Poznato je da se stvaranje novih nefrona obavlja skoro isključivo tokom embrionalnog razvoja. Nakon rođenja novi nefroni se ne stvaraju. Gubitak nefrona tokom života znatno remeti tkivnu citoarhitektoniku i to se manifestuje smanjenjem fraktalne dimenzije.

Drugi razlog za smanjenje tkivne kompleksnosti leži u promenama u bubrežnoj vaskularizaciji koje se dešavaju tokom adultnog perioda. Usled adaptacije individualnih nefrona na veće zahteve za glomerulskom filtracijom, tokom starenja i razvojem pojedinih bolesti, dolazi do vazodilatacije i smanjenja vaskularne rezistencije u krvnim sudovima koji snabdevaju krvlju preostale nefrone. Kao posledica ovog fenomena dolazi do povećanja prosečnog dijametra velikog broja krvnih sudova na digitalnim mikrografima tkiva, što dalje može uticati na kompleksnost analizirane slike. To je u skladu sa zapažanjima Pantića i sar. (290,379) da na standardnim digitalnim mikrografima, u svim analiziranim organima, krvni sudovi i vezivno tkivo generalno imaju manju vrednost fraktalne dimenzije u poređenju sa regionima gde su funkcionalne ćelije prisutnije.

Mi smo u našoj studiji dobili približno iste vrednosti fraktalne dimenzije kod gojaznih i negojaznih ispitanika. Kao što je poznato kod naših ispitanika nije nađena statistički značajna razlika u godinama starosti između gojaznih i negojaznih ispitanika. Prema našim saznanjima ovo je prva studija koja je ispitivala parametre fraktalne i teksturalne analize glomerula kod gojaznih i negojaznih ispitanika. Pokazali smo da je povezanost parametra teksturalne analize - teksturalne sume varijanse sa serumskim kreatininom bila visoko statistički značajna istog smera, sa JGF procenjene formulom CKD -EPI visoko statistički značajna suprotnog smera i sa polom statistički značajna suprotnog smera. Ove dobijene korelacije ne možemo tumačiti i porediti jer u literaturi nemamo dostupne podatke o analizi parametara fraktalne i teksturalne analize glomerula.

U analizi strukturne kompleksnosti nukleusnog hromatina Pantić i sar. (290,379) dobijaju da se fraktalna kompleksnost hromatina u proksimalnom delu nefrona (ćelijama proksimalnih tubula i makuli densi) smanjuje tokom starenja, a u distalnom delu nefrona se ne menja. Toksini, koji se primarno izbacuju iz organizma urinarnim putem, mogu se nekoliko puta reapsorbovati u proksimalnim tubulima pre nego što konačno dođu do distalnih delova nefrona i budu izbačeni iz organizma. Zaključak je da su ćelije proksimalnih tubula u mnogo većem stepenu izložene štetnom dejstvu toksina u poređenju sa ćelijama distalnih tubula i sabirnih kanalića.

Pantić i sar. (290,379) su pretpostavili da fraktalna analiza u ćelijama proksimalnih tubula može da otkrije diskretne strukturne promene u hromatinu koje su posledica progresivne akumulacije DNK oštećenja tokom života. Ova oštećenja počinju da se stvaraju odmah nakon rođenja zbog dejstva brojnih egzogenih i endogenih faktora. Najviše su izražena u starosti. Gan i sar. (380) su pokazali da akumulacija DNK oštećenja u ćelijama u bubregu (kada oštećenje ima direktan uticaj na vitalne funkcije ćelije) može izazvati ćelijsku smrt (apoptozu ili još ređe nekrozu). U većini slučajeva ćelija dugo vremena preživljava i normalno obavlja svoju funkciju. Nakon mitoze, kumulativno DNK oštećenje se prenosi na ćerke ćelije i na taj način se održava do kraja životnog veka organizma (380).

Pretpostavke su da bi potencijalni značaj fraktalne analize bio u ispitivanju nefrotoksičnosti velikog broja hemijskih agenasa (npr. lekova, pesticida, industrijskih zagađenja). Danas se na eksperimentalnim animalnim modelima nefrotoksičnost ksenobiotika određuje praćenjem fizioloških parametara bubrežne funkcije (jačina glomerulske filtracije, efektivni bubrežni protok plazme i količina diureze za 24h). Tako bi fraktalna analiza mogla biti dodatak ovim fiziološkim parametrima u eksperimentalnoj nefrologiji.

Nažalost, primena fraktalne analize na hromatinskoj organizaciji još uvek nije u potpunosti ispitana. Potrebno je pokrenuti nove studije. Ako se dokaže da euhromatin i heterohromatin imaju različite vrednosti fraktalne dimenzije, jedro u kojoj se DNK prepisuje u većoj meri imaće veću vrednost ovog parametra. Korišćenjem relativno jeftine tehnike slikanja ćelija, moglo bi se utvrditi da li pojedine ćelije stvaraju veće količine proteina. Tako bi fraktalna analiza mogla biti korišćena u biohemiji i drugim fundamentalnim granama medicine.

6. ZAKLJUČCI

1. Ispitivanja u radu su pokazala da između gojaznih i negojaznih ispitanika nije postojala statistički značajna razlika u polu, godinama starosti, indikacijama za biopsiju bubrega, dužini trajanja bolesti pre biopsije bubrega i komplikacijama nakon biopsije bubrega.
2. Gojazni ispitanici su na dan biopsije bubrega imali statistički značajno manju jačinu glomerulske filtracije procenjenju formulama Cockcroft-Gault# i CKD- EPI, značajno veću proteinuriju u 24h urinu, značajno veće vrednosti kreatinina i triglicerida u poređenju sa negojaznim ispitanicima. Na dan biopsije bubrega nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima hemoglobina, proteina seruma, albumina seruma i holesterola između dve grupe ispitanika.
3. Posle 6 meseci praćenja bolesnika nije bilo statistički značajne razlike u postignutoj remisiji između gojaznih i negojaznih ispitanika. Međutim, nakon 12 meseci praćenja kod značajno manjeg procenta gojaznih ispitanika je postignuta kompletna remisija u poređenju sa negojaznim (35.3% vs 59.4%), inkompletna remisija (32.4% vs 25%), dok kod 32.4% gojaznih i 15.6% negojaznih nije došlo do remisije bolesti. Nije nađena statistički značajna razlika u ishodu nakon 24 meseca lečenja između dve grupe ispitanika.
4. Smanjenje jačine glomerulske filtracije procenjene formulom Cockcroft-Gault# posle 24 meseca u odnosu na početnu vrednost u gojaznih ispitanika iznosilo je 14.7%, a u negojaznih 13.7%. Ova razlika između grupa nije bila statistički značajna tako da možemo reći da gojaznost nije značajno uticala na progresiju bolesti.
5. Gojazni ispitanici su imali statistički značajno veći volumen glomerula, veći poluprečnik glomerula ali bez statističke značajnosti kao i manju gustinu glomerula u poređenju sa negojaznim ispitanicima, takođe bez statističke značajnosti.
6. Gojazni ispitanici sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom imali su statistički značajno veći poluprečnik i volumen glomerula, a manju gustinu glomerula u poređenju sa negojaznim ispitanicima. Gojazni ispitanici sa IgA nefropatijom imali su veći poluprečnik glomerula, statistički značajno veći volumen glomerula i statistički značajno manju gustinu glomerula u poređenju sa negojaznim ispitanicima. U grupi ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom nije bilo statistički značajne razlike u poluprečniku, volumenu i gustini glomerula između gojaznih i negojaznih ispitanika. Gojazni ispitanici sa membranoproliferativnim

glomerulonefritisom su imali veći poluprečnik, volumen i gustinu glomerula u poređenju sa negojaznim ispitanicima.

7. U ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom manja gustina je značajno korelirala sa većim serumskim kreatininom. U grupi ispitanika sa membranoznim i membranoproliferativnim glomerulonefritisom manja gustina je značajno korelirala sa većom proteinurijom.

10. Parametri fraktalne analize glomerula (angularni drugi momenat, teksturalni kontrast, teksturalna korelacija, inverzni momenat razlike, teksturalna suma varijanse, fraktalna dimenzija i lakunarnost) nisu se statistički značajno razlikovali između gojaznih i negojaznih ispitanika.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da bi morfometrijska analiza glomerula u budućnosti mogla da postane korisna dopuna patohistološkoj analizi tkiva bubrega i drugim dijagnostičkim procedurama u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

7. LITERATURA

1. World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2000. WHO Technical Report Series 894.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298(17): 2038–2047.
3. Farag YM, Gaballa MR. Diabesity: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (1): 28–35.
4. Wickman C, Kramer H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. *Semin Nephrol* 2013; 33: 14–22.
5. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386(10010): 2287–323.
6. Ogden C L, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA* 2014; 311(8) 806–14.
7. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
8. Incidencija gojaznosti u Srbiji. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" 2016.
9. D' Agati VD, Chagnac A, De Vries A, Levi M, Porrini E, Herman- Edelstein M, Praga M. Obesity related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nature reviews Nephrology* 2016; (12): 453-71.
10. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin L. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Intern* 2008; 73:19–33.
11. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: A complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81 (4): 440- 47.
12. Kabham N, Markowitz G, Valeri A, Lin J, D' Aggati V. Obesity related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498- 509.
13. Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, Yokoo T. The Renal Pathology of Obesity. *Kidney Int Reports* 2017; 2: 251–60.

14. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasani RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116 (1): 39–48.
15. Young JA, Hwang SJ, Sarnak MJ, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Benjamin EJ, Larson MG, Vasani RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Association of visceral and subcutaneous adiposity with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(6): 1786–791.
16. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, Senmaru T, Hamaguchi M, Asano M, Yamazaki M, Oda Y, Hasegawa G, Toda H, Nakamura N, Fukui M. Metabolically healthy obesity and risk of Incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (4): 578–83.
17. Turek NF, Ricardo AC, Las JP. Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of CKD: Review of the evidence. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60 (5): 823–33.
18. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992; 232 (2): 194–201.
19. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K, Ikegami M, Kawamura T, Hosoya T. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (5): 735–74.
20. Gonzales E, Gutierrez E, Morales E, Hernandez E, Andres A, Bellorafael I. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Intern* 2005; 68: 263–270.
21. Bonnet F, Deprele C, Sassoles A, Moullin P, Alamartine E, Berthrazen F. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (4): 720–27.
22. Morales E, Valero A, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319–27.
23. Hodgin J, Bitzer M, Wickman L. Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *J Am Soc Nephrol* 2011; 26: 2901-903.
24. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am. J. Physiol. Renal Physiol* 2000; 278 (5): F817–22.
25. Chagnac A, Herman M, Zingerman B, Erman A, Rozen-Zvi B, Hirsch J, Gafter U. Obesity

induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol. Dial. Transplant* 2008; 23 (12), 3946–952.

26. Brochner-Mortensen J, Rickers H, Balslev I. Renal function and body composition before and after intestinal bypass operation in obese patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40(80): 695–702.

27. Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension* 1995; 26 (4), 610–15.

28. Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, Parrinello G, Merlino G, Dichiara MA, Arnore S, D' Aubert MD, Licata G. Central obesity and hypertension: pathophysiologic role of renal haemodynamics and function. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19 (6), 403–9.

29. Anastasio P, Spitali L, Franquiosa A, Molino D, Stellato D, Cirillo E, Pollastro RM, Capodicasa L, Sepe J, Federico P, Gaspare De Santo N. Glomerular filtration rate in severely overweight normotensive humans. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (6): 1144–48.

30. Pecly IM, Genelhu V, Francischetti EA. Renal functional reserve in obesity hypertension. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (10): 1198–203.

31. Wuerzner G, Prujim M, Maillard M, Bovet P, Renaud C, Burnier M, Bochud M. Marked association between obesity and glomerular hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population. *Am J Kidney Dis* 2010; 56 (2): 303–12.

32. Deibert P, Lutz L, Koniq D, Zitta S, Meinitzer A, Vitolins MZ, Becker G, Berg A. Acute effect of a soy protein-rich meal-replacement application on renal parameters in patients with the metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20 (4): 527–34.

33. Ahmed SB, Fisher ND, Stevanovic R, Hollenberg NK. Body mass index and angiotensin dependent control of the renal circulations in healthy humans. *Hypertension* 2005; 46(6): 1316–20.

34. Porter LE, Hollenberg NK. Obesity, salt intake and renal perfusion in healthy humans. *Hypertension* 1998; 32 (1): 144–8.

35. Reisin E, Messerli FG, Ventura HO, Frohlich ED. Renal haemodynamic studies in obesity hypertension. *J. Hypertens* 1987; 5 (4): 397–400.

36. Strazzullo P, Barba G, Cappuccio FP, Siani A, Trevisan M, Farinaro E, Pagano E, Barbato A, Iacone R, Galletti F. Altered renal sodium handling in men with abdominal adiposity: a link to hypertension. *J. Hypertens* 2001; 19 (12): 2157–164.

37. Barbato A, Cappuccio FP, Folkerd EJ, Strazzullo P, Sampson B, Cook DG, Alberti KG. Metabolic syndrome and renal sodium handling in three ethnic groups living in England. *Diabetologia* 2004; 47(1): 40–46.
38. Bickel C A, Verbalis JG, Knepper M.A, Ecelbarger CA. Increased renal Na-K-ATPase, NCC, and β -ENaC abundance in obese Zucker rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281(4): F639–F648.
39. Shah S, Hussain T. Enhanced angiotensin II-induced activation of Na, K-ATPase in the proximal tubules of obese Zucker rats. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28(1): 29–40.
40. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996; 49(6): 1774–7.
41. Bank N, Aynedjian HS. Progressive increases in luminal glucose stimulate proximal sodium absorption in normal and diabetic rats. *J Clin Invest* 1990; 86(1): 309–316.
42. Vallon V, Blantz RC, Thomson S. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early [corrected] type 1 diabetes mellitus: a tubulo-centric view. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(2): 530–7.
43. Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(12): 2569–76.
44. Cooper R, McFarlane- Anderson N, Bennett FI, Wilks R, Puras A, Tewksbury D, Ward R, Forrester T. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11(2): 107–11.
45. Toke A, Meyer TW. Hemodynamic effects of angiotensin II in the kidney. *Contrib Nephrol* 2001; 135:34–46.
46. Arima S, Kohagura K, Xu HL, Suqawara A, Abe T, Satoh F, Takeuchi K, Ito S. Nongenomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(9): 2255– 63.
47. Kennedy CR, Burns K D. Angiotensin II as a mediator of renal tubular transport. *Contrib Nephrol* 2001; 135: 47–62.
48. Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone ‘escape’. *Hypertension* 1984; 6(2 Pt 2): I183–I192.

49. Davy KP, Orr JS. Sympathetic nervous system behavior in human obesity. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 116–124.
50. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, Smith G, Stec DE. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 2010; 285 (23): 17271–76.
51. Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E, Greenway FL, Dileone R, Andrew M et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. *Cell* 2014; 159 (6), 1404–16.
52. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS et al. Modulation of blood pressure by central melanocortineric pathways. *N Engl J Med* 2009; 360 (1): 44–52.
53. Tanida M, Shen J, Horri Y, Matsuda M, Kihara S, Funahashi T et al. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232 (3): 390–7.
54. Kinebuchi S, Kazama JJ, Satoh M, Sakai K, Nakayama H, Yoshizawa H et al. Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Sci (Lond.)* 2004; 107 (3): 317–22.
55. Stenvinkel P, Bolinder J, Alvestrand A. Effects of insulin on renal haemodynamics and the proximal and distal tubular sodium handling in healthy subjects. *Diabetologia* 1992; 35 (11): 1042–8.
56. King AJ, Levey AS. Dietary protein and renal function. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3 (11): 1723–37.
57. Lew SW, Bosch JP. Effect of diet on creatinine clearance and excretion in young and elderly healthy subjects and in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2 (4): 856–865.
58. Friedman AN, Beth Z, James EJ, Nguyen T, Strother M, Quinney S et al. Independent influence of dietary protein on markers of kidney function and disease in obesity. *Kidney Int* 2010; 78(7): 693–7.
59. Valensi P, Assayag M, Busby M, Paries J, Lormeau B, Attali JR. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20 (6): 574–9.
60. Wennmann DO, Hsu HH, Pavenstadt H. The renin–angiotensin–aldosterone system in podocytes. *Semin Nephrol* 2012; 32 (4): 377–384.

61. Yano Y, Hoshida S, Ishikawa J, Hashimoto T, Equchi K, Shimada K, Kario K. Differential impacts of adiponectin on low-grade albuminuria between obese and nonobese persons without diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (10): 775–82.
62. Brenner BM, Troy JL. Postglomerular vascular protein concentration: evidence for a causal role in governing fluid reabsorption and glomerulotubular balance by the renal proximal tubule. *J Clin Invest* 1971; 50 (2): 336–49.
63. Ott CE, Haas JA, Cuche JL, Knox FG. Effect of increased peritubule protein concentration on proximal tubule reabsorption in the presence and absence of extracellular volume expansion. *J Clin Invest* 1975; 55 (3): 612–20.
64. Kriz W, Lemley KV. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 (2): 258–69.
65. Pereira SV, Dos Santos M, Rodrigues PG, do Nascimento JF, Timm JR, Zancan R et al. Increased urine podocyte-associated messenger RNAs in severe obesity are evidence of podocyte injury. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23 (8): 1643–49.
66. Tobar A, Ori Y, Benchetrit S, Milo G, Hermen-Edelstein M, Zingerman B et al. Proximal tubular hypertrophy and enlarged glomerular and proximal tubular urinary space in obese subjects with proteinuria. *PLoS ONE* 2013; 8: 75547
67. Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9 (2): 107–15.
68. Briffa JF, McAinch AJ, Poronnik P, Hryciw DH. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305 (12): F1629–F1636.
69. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997; 277 (5322): 55–60.
70. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 1997; 277 (5323): 242–5.
71. Singh AK, Gudehithlu KP, Pegorrio AA, Singh GK, Basheerudin K, Robey RB et al. Vascular factors altered in glucose-treated mesangial cells and diabetic glomeruli. Changes in vascular factors impair endothelial cell growth and matrix. *Lab Invest* 2004; 84(5): 597–606.

72. Khairoun M, van den Heuvel M, van den Berg BM, Sorop O, de Boer R, van Ditzhujzen NS et al. Early systemic microvascular damage in pigs with atherogenic diabetes mellitus coincides with renal angiopoietin dysbalance. *PLoS ONE* 2015; 10 (4): e0121555.
73. Kumar Vr S, Darisipudi MN, Steiger S, Devarapu SK, Tato M, Kukarni OP et al. Cathepsin S cleavage of protease-activated receptor-2 on endothelial cells promotes microvascular diabetes complications. *J Am Soc Nephrol* 2015; 27(6): 1635- 49.
74. Nielsen R, Courtoy PJ, Jacobsen C, Dom G, Lima WR, Jadot M et al. Endocytosis provides a major alternative pathway for lysosomal biogenesis in kidney proximal tubular cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (13): 5407–12.
75. Sever S, Altintas MM, Nankoe SR, Moller CC; Ko D, Wei C et al. Proteolytic processing of dynamin by cytoplasmic cathepsin L is a mechanism for proteinuric kidney disease. *J Clin Invest* 2007; 117 (8): 2095–104.
76. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE; PREVEND Study Group. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4): 733–41.
77. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (7): 2134–40.
78. Young JA, Hwang SJ, Sarnak MJ, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D et al. Association of visceral and subcutaneous adiposity with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (6): 1786–91.
79. de Vries AP, Rabelink TJ. A possible role of cystatin C in adipose tissue homeostasis may impact kidney function estimation in metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (7): 1628–30.
80. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444, (7121): 881–7.
81. Stefan N, Häring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9 (3): 144–152.
82. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamauchi M et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11 (7): e1001680.

83. Bobulescu IA, Lotan Y, Zhang J, Rosenthal TR, Rogers JT, Adams-Huet B et al. Triglycerides in the human kidney cortex: relationship with body size. *PLoS ONE* 2014; 9 (8): e101285.
84. de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM et al. ERA-EDTA Working Group Diabetes. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (5): 417–26.
85. Berfield AK, Andress DL, Abrass CK. IGF-1-induced lipid accumulation impairs mesangial cell migration and contractile function. *Kidney Int* 2002; 62 (4): 1229–37.
86. Ruan XZ, Varghese Z, Powis SH, Moorhead J.F. Dysregulation of LDL receptor under the influence of inflammatory cytokines: a new pathway for foam cell formation. *Kidney Int* 2001; 60 (5): 1716–25.
87. van Zonneveld AJ, Rabelink TJ. Mesangial cells defy LDL receptor paradigm. *Kidney Int* 2001; 60 (5): 2037–8.
88. Chung JJ, Huber TB, Gödel M, Jarad G, Hartleben B, Kwoh C et al. Albumin-associated free fatty acids induce macropinocytosis in podocytes. *J Clin Invest* 2015; 125 (6): 2307–16.
89. Clement LC, Avila-Casado C, Mace C, Soria E, Bakker WW, Kersten S, Chugh SS. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011; 17 (1): 117–22.
90. Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5 (12): 713–21.
91. Wirthensohn G, Guder WG. Renal lipid metabolism. *Miner Electrolyte Metab* 1983; 9(4-6): 203–11.
92. Kang HM, Ahn SH, Choi P, Ko YA, Han SH, Chinga F et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat Med* 2015; 21 (1): 37–46.
93. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 2014; 371 (12): 1131–41.
94. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37 (12): 1595–607.

95. Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort R, de Jong P, Gans R, Bakker SJ PREVEND Study Group. Fasting insulin modifies the relation between age and renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (6): 1587–92.
96. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, McClure J, Crawford L, Grzeszczak W et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. *Kidney Int* 2007; 71 (8): 816–21.
97. Hale LJ, Coward RJ. Insulin signalling to the kidney in health and disease. *Clin Sci (Lond.)* 2013; 124 (6): 351–70.
98. Lennon R, Pons D, Sabin MA, Wei C, Shield JP, Coward RJ et al. Saturated fatty acids induce insulin resistance in human podocytes: implications for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(11): 3288–96.
99. Sieber J, Lindenmever MT, Kampe K, Campbell KN, Cohen CD, Hopfer H et al. Regulation of podocyte survival and endoplasmic reticulum stress by fattyacids. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299 (4): F821–F829.
100. Fukuda A, Chowdhury MA, Venkatareddy MP, Wang SQ, Nishizono R, Suzuki T et al. Growth-dependent podocyte failure causes glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (8): 1351–63.
101. Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, Jeansson M, Maezawa Y, Lennon R et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function. *Cell Metab* 2010; 12 (4):329–40.
102. Canaud G, Bienaime F, Viau A, Treins C, Baron W, Nquyen C et al. AKT2 is essential to maintain podocyte viability and function during chronic kidney disease. *Nat Med* 2013; 19 (10):1288–96.
103. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149 (2): 274–93.
104. Gödel M, Hartleben B, Herbach N, Liu S, Zschiedrich S, Lu S et al. Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice. *J Clin Invest* 2011; 121 (6) : 2197–209.
105. Meyer C, Dostou J, Nadkarni V, Gerich J. Effects of physiological hyperinsulinemia on systemic, renal, and hepatic substrate metabolism. *Am J Physiol* 1998; 275 (6): F915–21.
106. Mandel LJ. Metabolic substrates, cellular energy production, and the regulation of proximal tubular transport. *Annu Rev Physiol* 1985; 47: 85–101.

107. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27(2): 136–42 .
108. Brown MS, Goldstein JL. A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1996; 96(20): 11041–8.
109. Radhakrishnan A, Sun LP, Kwon HJ, Brown MS, Goldstein JL. Direct binding of cholesterol to the purified membrane region of SCAP: mechanism for a sterol-sensing domain. *Mol Cell* 2004; 15 (2): 259–68.
110. Moon YA, Lianq G, Xie X, Frank- Kamenetsky M, Fitzgerald K, Koteliansky V et al. The Scap/ SREBP pathway is essential for developing diabetic fatty liver and carbohydrate-induced hypertriglyceridemia in animals. *Cell Metab* 2012; 15 (2): 240–6.
111. Sun L, Halaihel N, Zhang W, Rogers T, Levi M. Role of sterol regulatory element-binding protein 1 in regulation of renal lipid metabolism and glomerulosclerosis in diabetes mellitus. *J Biol Chem* 2002; 277 (21): 18919–27.
112. Jiang T, Wanq Z, Proctor G, Moskowitz S, Liebman SE, Rogers T et al. Diet-induced obesity in C57BL/6J mice causes increased renal lipid accumulation and glomerulosclerosis via a sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent pathway. *J Biol Chem* 2005; 280 (37): 32317–25.
113. Jiang T, Liebman SE, Lucia MS, Li J, Levi M. Role of altered renal lipid metabolism and the sterol regulatory element binding proteins in the pathogenesis of age-related renal disease. *Kidney Int* 2005; 68 (6): 2608–20.
114. Chin HJ, Fu YY, Ahn JM, Na KY, Kim YS, Kim S, Chae DW. Omacor, *n*-3 polyunsaturated fatty acid, attenuated albuminuria and renal dysfunction with decrease of SREBP-1 expression and triglyceride amount in the kidney of type II diabetic animals. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (5): 1450–7.
115. Saito K, Ishizaka N, Hara M, Matsuzaki G, Sata M, Mori I et al. Lipid accumulation and transforming growth factor- β upregulation in the kidneys of rats administered angiotensin II. *Hypertension* 2005; 46 (5) 1180–5.
116. Wang T N, Chen X, Li R, Gao B, Mohammed- Ali, Z, Lu C et al. SREBP-1 mediates angiotensin II-induced TGF- β 1 upregulation and glomerular fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 (8): 1839–54.

117. Chen G, Wanq T, Uttarwar L, vanKrieken R, Li R, Chen X et al. SREBP-1 is a novel mediator of TGF β 1 signaling in mesangial cells. *J Mol Cell Biol* 2014; 6 (6): 516–30.
118. Wu Y, Liu Z, Xianq Z, Zenq C, Chen Z, Ma X, Li L. Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology* 2006; 147(1): 44–50.
119. Jiang T, Wanq XX, Scherzer P, Wilson P, Tallman J, Takahachi H et al. Farnesoid X receptor modulates renal lipid metabolism, fibrosis, and diabetic nephropathy. *Diabetes* 2007; 56 (10): 2485–93.
120. Wang X X, Jianq T, Shen Y, Caldas Y, Miyazaki-Anzai S, Santamaria H et al. Diabetic nephropathy is accelerated by farnesoid X receptor deficiency and inhibited by farnesoid X receptor activation in a type 1 diabetes model. *Diabetes* 2010; 59(11): 2916- 27.
121. Herman-Edelstein M, Scherzer P, Tobar A, Levi M, Gafter U. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *J. Lipid Res* 2014; 55(3): 561- 72.
122. Tanaka Y, Kume S, Araki S, Isshiki K, Chin- Kanasaki M, Sakaguchi M et al. Fenofibrate, a PPAR α agonist, has renoprotective effects in mice by enhancing renal lipolysis. *Kidney Int* 2011; 79 (8): 871–82.
123. Hong YA, Lim JH, Kim MY, Kim TW, Kim Y, Yang KS et al. Fenofibrate improves renal lipotoxicity through activation of AMPK-PGC-1 α in db/db mice. *PLoS ONE* 2014; 9(5): e96147.
124. Li L, Emmett N, Mann D, Zhao X. Fenofibrate attenuates tubulointerstitial fibrosis and inflammation through suppression of nuclear factor- κ B and transforming growth factor- β 1/Smad3 in diabetic nephropathy. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235(3): 383–91.
125. Kouroumichakis I, Papanas N, Zarogoulidis P, Liakopoulos V, Maltezos E, Mikhailidis DP. Fibrates: therapeutic potential for diabetic nephropathy? *Eur J Intern Med* 2012; 23 (4): 309–16.
126. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357 (): 905–910.
127. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G; DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled

- study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (3): 485–93.
128. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9500): 1849–61.
129. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011; 54 (2): 280–90.
130. ACCORD Study Group Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362 (17): 1563–74.
131. Kim D, Lee JE, Jung YJ, Lee AS, Lee S, Park SK et al. Metformin decreases high-fat diet-induced renal injury by regulating the expression of adipokines and the renal AMP-activated protein kinase/acetyl-CoA carboxylase pathway in mice. *Int J Mol Med* 2013; 32 (6) :1293–302.
132. Wang XX, Edelstein MH, Gafte U, Qiu L, Luo Y, Dobrinskikh E et al. G protein-coupled bile acid receptor TGR5 activation inhibits kidney disease in obesity and diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 (5): 1362–78.
133. Wang Z, Jiang T, Li J, Proctor G, McManaman JL, Lucia S et al. Regulation of renal lipid metabolism, lipid accumulation, and glomerulosclerosis in FVB db/db mice with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (8): 2328–35.
134. Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, Wang Z, Li J, Levi M. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55(9): 2502–9.
135. Huang W, Tang L, Cai Y, Zheng Y, Zhang L. Effect and mechanism of the Ang-(1-7) on human mesangial cells injury induced by low density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450 (2): 1051–7.
136. Zheng Y, Tang L, Huang W, Yan R, Ren F, Luo L, Zhang L. Anti-inflammatory effects of Ang-(1-7) in ameliorating HFD-induced renal injury through LDLr–SREBP2–SCAP pathway. *PLoS ONE* 2015; 10 (8) : e0136187.

137. Gotoh K, Masaki T, Chiba S, Ando H, Fujiwara K, Shimasaki T et al. Effects of hydrophilic statins on renal tubular lipid accumulation in diet-induced obese mice. *Obes Res Clin Pract* 2013; 7(5): e342–52.
138. Calkin AC, Tontonoz P. Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13 (4): 213–24.
139. Hong C, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid metabolism: opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13 (6): 433–44.
140. Kratzer A, Buchebner M, Pfeifer Th, Becker T, Uray G, Miyazaki M et al. Synthetic LXR agonist attenuates plaque formation in apoE^{-/-} mice without inducing liver steatosis and hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 2009; 50 (6): 312–26.
141. Wu J, Zhang Y, Wang N, Davis L, Yang G, Wang X et al. Liver X receptor- α mediates cholesterol efflux in glomerular mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287 (5): F886–F895.
142. Merscher-Gomez S, Guzman J, pedigo CE, Lehto M, Aguillion- Prada R, Mendez A et al. Cyclodextrin protects podocytes in diabetic kidney disease. *Diabetes* 2013; 62 (11): 3817–27.
143. Tang C, Kanter JE, Bornfeldt KE, Leboeuf RC, Oram JF. Diabetes reduces the cholesterol exporter ABCA1 in mouse macrophages and kidneys. *J Lipid Res* 2010; 51 (7): 1719–28.
144. Wang Y, Moser AH, Shigenaga JK, Grunfeld C, Feingold KR. Downregulation of liver X receptor- α in mouse kidney and HK-2 proximal tubular cells by LPS and cytokines. *J Lipid Res* 2005; 46 (11): 2377–87.
145. Patel M, Wang XX, Magomedova L, John R, Rasheed A, Santamaria H et al. Liver X receptors preserve renal glomerular integrity under normoglycaemia and in diabetes in mice. *Diabetologia* 2014; 57(2): 435–46.
146. Kuipers I, van der Harst P, Kuipers F, van Genne L, Goris M, Lehtonen JY et al. Activation of liver X receptor- α reduces activation of the renal and cardiac renin–angiotensin–aldosterone system. *Lab Invest* 2010; 90 (4): 630–6.
147. D’Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365 (25): 2398–411.

148. Chen HM, Li SJ, Chen HP, Wang QW, Li LS, Liu ZH. Obesity-related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (1): 58–65.
149. D’Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (2):368–82.
150. Wiggins JE, Goyal M, Sanden SK, Wharram BL, Shedden KA, Misek DE et al. Podocyte hypertrophy, ‘adaptation,’ and ‘decompensation’ associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: prevention by calorie restriction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (10): 2953–66.
151. Kriz W, Hosser H, Hahnel B, Gretz N, Provoost AP. From segmental glomerulosclerosis to total nephron degeneration and interstitial fibrosis: a histopathological study in rat models and human glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(11): 2781–98.
152. D’Agati VD. The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17 (3): 271–81.
153. Hodgin JB, Rasoulpour M, Markowitz GS, D’Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (1): 71–6.
154. D’Agati VD. Podocyte injury can be catching. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(7): 1275-85.
155. 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(1): 21–8.
156. Serra A, Romero R, Lopez D, Navarro M, Esteve A, Perez N et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int* 2008; 73 (8): 947–55.
157. Goumenos DS, Kavar B, El Nahas M, conti S, Wagner B, Spyropoulos C et al. Early histological changes in the kidney of people with morbid obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (12): 3732–8.
158. D’Agati VD, Markowitz GS. Supersized kidneys: lessons from the preclinical obese kidney. *Kidney Int* 2008; 73 (8): 909–10.
159. Pehlivan E, Ozen G, Taskapan H, Gunes G, Sahin I, Colak C. Identifying the determinants of microalbuminuria in obese patients in primary care units: the effects of blood pressure, random plasma glucose and other risk factors. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 73–82.

160. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, Senmaru T, Hamaguchi M, Asano M et al. Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (4): 578–83.
161. Lin WY, Pi-Sunver FX, Liu CS, Li CI, Davidson L, Li TC, Lin CC. Central obesity and albuminuria: both cross-sectional and longitudinal studies in Chinese. *PLoS ONE* 2012; 7(12) : e47960.
162. Praga M, Hernandez E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martinez MA, Leon M. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (9): 1790–8.
163. Tsuboi N, Koike K, Hirano K, Utsunomiya, Kawamura T, Hosova T. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17 (3): 379–85.
164. Praga M, Borstein B, Andres A, Arenas J, Oliet A, Montoyo C et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 1991; 17(3) 330-8.
165. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (5): 772–9.
166. Nangaku M, Izuhara Y, Usuda N, Inagi R, Shibata T, Sugiyama S et al. In a type 2 diabetic nephropathy rat model, the improvement of obesity by a low calorie diet reduces oxidative/carbonyl stress and prevents diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (12): 2661–9.
167. Simić- Ogrizović S. Gojaznost i bubreg- nova saznanja. *Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma 'Zlatibor'* 2017; 22: 37-47.
168. Praga M, Morales E, Herrero JC, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (1): 52–8.
169. Mallamaci, F. Ruggenenti P, Perna A, Leonardis D, Tripepi R, Tripepi G et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (6): 1122–8.

170. Morales E, Huerta A, Gutiérrez E, Solís E.G, Segura J, Praga M. The antiproteinuric effect of the blockage of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in obese patients. Which treatment option is the most effective? *Nefrologia* 2009; 29: 421–429.
171. Morales E, Valero A, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(2): 319–27.
172. Tong C, Lee S, Sea M, Chow CC, Ko GT, Chan WB et al. The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002; 162 (21): 2428–35.
173. Amor A, Jiménez A, Moizé V, Ibarzabal A, Flores L, Lacy AM, Vidal J. Weight loss independently predicts urinary albumin excretion normalization in morbidly obese type 2 diabetic patients undergoing bariatric surgery. *Surg Endosc* 2013; 27 (6): 2046–205.
174. Heneghan M, Cetin D, Navaneethan D, Orzech N, Brethauer SA, Schauer PR. Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9(1): 7–14.
175. Turgeon A, Perez S, Mondestin M, Davis SS, Lin E, Tata S et al. The impact of renal function on outcomes of bariatric surgery. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (5): 885–94.
176. Neff J, Frankel H, Tam FW, Sadlier DM., Godson C, le Roux CW. The effect of bariatric surgery on renal function and disease: a focus on outcomes and inflammation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (Suppl. 4): iv73–iv82.
177. Brzozowska MM, Sainsbury A, Eisman JA, Baldock PA, Center JR. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. *Obes Rev* 2013; 14 (1): 52–67.
178. Cherney D, Perkins B, Soleymaniou N, Maione M, Lai V, Lee A et al. The renal hemodynamic effects of SGLT2 inhibitors in patients with type 1 diabetes. *Circulation* 2014; 129 (5): 587-97.
179. Wanner Ch, Inzucchi S, Lachin J, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M et al. Empaglifozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–34.
180. Oštrić V, Savin M. Hronična bubrežna insuficijencija u Đukanović Lj, Oštrić V. Bolesti bubrega. *Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd.* 1999: 483-538.

181. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Colins AJ. Estimating number of patients and medicine cost for end stage renal disease in the United states to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2000; 12(12): 2753-8.
182. US Renal Data System (USRDS) National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disaeses. Annual Dana Report, Bethesda 2017.
183. Sabljar-Matović M, Galešić K. Primarne i sekundarne bolesti glomerula u Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb. Naklada Ljevak 2008. 1102- 13.
184. Basta-Jovanović G. Bubrege i donji mokraćni putevi u Atanacković M, Cvetković-Dožić D, Laban A, Vasiljević J. *Patologija*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu Katedra za patološku anatomiju. 2002; 560- 600.
185. Schena FP. IgA nephropathy: a frequent disease in Mediterranean area. *Recenti Prog Med* 1991; 82:338-43.
186. Stewart JH, McCarthy SW, Storey BG, Roberts BA, Gallery E, Mahony JF. Diseases causing end-stage renal failure in New South Wales. *Br Med J* 1975; 1 (5955) :440-3.
187. Zaki M, Helin I, Manandhar DS, Hunt MC, Khalil AE. Primary nephrotic syndrome in Arab children in Kuwait. *Pediatr Nephrol* 1989; 3 (2): 218-20.
188. Godišni izveštaj o lečenju dijalizama i transplantacijom bubrega u Srbiji, 2015. Beograd: Udruženje nefrologa Srbije 2017.
189. Ponticelli C, Glassock RJ. *Treatment of Primary Glomerulonephritis*. Oxford University Press Second Edition 2009; 215- 350.
190. Ferrario F, Rastali MP, Pasi A. Secondary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (3): 58- 67.
191. Verrani PR. Obesity associated focal segmental glomerulosclerosis: Pathological features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia *Am J Kidney Dis* 1992; 20 (6): 629- 34.
192. Batinić D. Bolest minimalnih lezija u Galešić K i sar. Bolesti glomerula primarne i sekundarne. *Medicinska naklada Zagreb*. 2014: 85-98.
193. Bohle A, Fischbach H, Wehner H, Woerz U, Edel HH, Kluthe R, Scheler F. Minimal changes lesion with nephrotic syndrome and focal glomerular sclerosis. *Clin. Nephrol* 1974; 2: 52–8.

194. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T cell function. *Lancet* 1974; 2 (7880): 556- 60.
195. Couser W, Badger A, Cooperband S, Stilmant M, Jermanovich N, Aurora S et al. Hodgkin's disease and lipoid nephrosis. *Lancet* 1977; 1 (8017): 912- 3.
196. McDonald P, Kalra PA, Coward RA: Thymoma and minimal change glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(4): 357- 9.
197. Cunard R, Kelly CK. T cells and minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(5): 1409- 11.
198. Van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clinic Sci (Lond)* 2004; 107 (2): 125- 136
199. Mathieso PW. Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Immunopathol* 2007; 29 (4): 415- 426
200. Bakker WW, van Dael CML, Pierik JWM. Altered activity of plasma haptoglobin in patients with minimal change disease in relaps. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (10): 1410- 5.
201. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, Soria E, Bakker WW, Kersten S, Chugh SS. Podocyte secreted angiopoietin like 4 mediates proteinuria in glucocorticoid sensitive nephrotic syndrome. *Nat med* 2011; 17 (1): 117- 122.
202. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiology Reviews* 2003; 83 (1): 253-307.
203. Shimada M, Araya C, Rivard C, Ishimoto T, Johnson RJ, Garin EH. Minimal change disease: a two-hit podocyte immune disorder? *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (4): 645- 9.
204. Elie V, Fakhoury M, Deschenes G, Jacqz-Aigrain E. Pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. *Pediatric Nephrol* 2012; 27 (8): 1249- 56.
205. Audard V, Pawlak A, Candelier M, Lang P, Sahali D. Upregulation of nuclear factor related kappa B suggests a disorder of transcriptional regulation in minimal change nephrotic syndrome. *Plos One* 2012; 7 (1): e 30523.
206. Lapillonne H, Leclerc T, Ulinski L, Balu A, Garnier N, Dereuddre-Bosquet et al. Stem cell mobilization in idiopathic steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1251- 6.

207. Medzhitov R. Toll- like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1 (2): 135-145.
208. Parry RG, Gillespie KM, Mathieson PW. Effects of type 2 cytokines on cultured human glomerular epithelial cell. *Exp Nephrol* 2001; 9 (4): 275- 83.
209. Garin EH, Diaz LN, Mu W, Wasserfall C, Araya C, Segal M, Johnson RJ. Urinary CD 80 excretion increases in idiopathic minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(2): 260- 6.
210. Meyrier A, Niaudet P. Minimal change and focal segmental glomerulosclerosis. In Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls Ch Van Ypersele Ch. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press 3rd Edition 2005; 339-467 .
211. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. Minimal-change disease in adults in KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 177-80.
212. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine. *Am J Nephrol* 1997; 10(1): 14-24.
213. Hodson EM, Craig JC, Willis NS. Evidence- based management of steroid- sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (11): 1523- 30.
214. Dötsch J, Müller-Wiefel DE. Rituximab: is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid- dependent nephrotic syndrome possible? *Pediatr Nephrol* 2008; 23 (1): 3-7.
215. Galešić K. Fokalno segmentna glomeruloskleroza (FSGS) u Galešić K i sar. Bolesti glomerula primarne i sekundarne. *Medicinska naklada Zagreb*. 2014: 99-112.
216. Kerjaschki D. Caught flat- footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 108(11): 1583- 7.
217. Gubler MC. Podocyte differentiation and hereditary proteinuria/ nephrotic syndromes. *J Am Soc nephrol* 2003; 14 (1): S22- S26.
218. Niadet P. Podocin and neprotic syndrome: Implications for the clinician. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 832- 4.
219. Pollak MR: The genetic basic of FSGS and steroid resistant nephrosis. *Sem Nephrol* 2003; 23 (2): 141- 6.

220. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (84): 618- 25.
221. Burges E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: Evidence- based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 (suppl. 70): S26- 32.
222. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. *Clinical Nephrology* 1991; 36 (2): 53- 9.
223. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid- resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56 (6): 2230- 6.
224. Cattran DC. Cyclosporine in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23 (2): 234- 41.
225. Segarra A, Vila J, Pou L, Majó J, Arbos A, Quiles T, Piera LL. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin- resistant or dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow up. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (4): 655- 62.
226. Kuzmanović D, Horvatić I, Galešić K. IgA nefropatija u Galešić K i sar. *Bolesti glomerula primarne i sekundarne. Medicinska naklada Zagreb.* 2014: 138-148.
227. Pouria S, Barrat J. Secondary Ig A nephropathy. *Semin Nephrol* 2008; 28 (1): 27- 37.
228. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22 (10): 1795- 1803.
229. Barrat J, Smith AC, Feechally J. Pathogenetic role of IgA1 O- linked glycosylation in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nephrology* 2007; 12 (3): 275- 84.
230. Suzuki Y, Tomino Y. Potential immuno pathogenetic role of the mucosa bone marrow axis in IgA nephropathy: insight from animal model. *Semin Nephrol* 2008; 28 (1): 66- 77.
231. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J et al. Genome- wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet* 2011; 43 (4): 321- 7.
232. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The oxford classification of Ig A nephropathy: pathology, definitions, correlations and reproducibility. *Kidney Int* 2009; 76 (5): 546- 56.

233. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. Immunoglobulin A nephropathy in KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 209- 17.
234. Donadio JV, Grande JP. The role of fish oil/ omega 3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24 (3): 225- 43.
235. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9516):883- 7.
236. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long term results effectiveness in IgA nephropathy: long term results of the randomised trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(1): 157- 163.
237. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE inhibitors with long term follow up in protenuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (12): 3694- 701.
238. Tumlin JA, Henninger RA. Clinical presentation, natural history and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2004; 24 (3): 256- 8.
239. Wang Y, Chang J, Chen Y, Lv Y. A meta analysis of the clinical remission rate and long term efficacy of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (6): 1923- 31.
240. Cattran DC. Current status of cyclosporin A in the treatment of membranous, IgA and membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1991; 35: S43- S47.
241. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Disease* 2001; 38 (4): 728- 35.
242. Horvatić I. Membranski glomerulonefritis u Galešić K i sar. *Bolesti glomerula primarne i sekundarne*. Medicinska naklada Zagreb. 2014: 113-137.
243. Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J Nephrol* 2007; 20(3): 268- 87.
244. Reich H, Cattran D. Membranous nephropathy. In Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls Ch Van Ypersele Ch. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press 3rd Edition 2005; 503- 22.

245. Ogahara S, Naito S, Abe K, Michinaga I, Arakawa K. Analysis of HLA class II genes in Japanese patients with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney International* 1992; 41: 175- 82.
246. Debiec H, Nauta J, Coulet F, van der Burg M, Guignon V, Schurmans T et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet* 2004; 364 (9441): 1252- 9.
247. Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD et al. M type phospholipase A2 receptor as a target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361(1): 11- 21.
248. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, Murtas C, Bruschi M, Corradini E et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(3): 507- 19
249. Bruschi M, Carnevali ML, Murtas C, Candiano G, Petretto A, Prunotto M et al. Direct characterization of target podocyte antigens and auto antibodies in human membranous glomerulonephritis: alpha- enolase and borderline antigens. *J Proteomics* May 2011; 74 (10): 2008- 17
250. Bell ET. Lipoid nephrosis. *Am J Pathol* 1929; 5(6): 587-622.5.
251. Spargo B, Arnold JD. Glomerular extrinsic membranous deposits with nephrotic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1960; 86: 1043-1063.
252. Churg J, Grishman E, Goldstein MH, Yunis SL, Porush JG. Idiopathic nephrotic syndrome in adults: a study and classification based on renal biopsies. *N Engl J Med* 1965; 272: 165- 174.
253. Ponticelli C, Passerini P. Management of idiopathic membranous nephropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(13): 2163-75.
254. Cattran DC. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188- 1194.
255. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. Idiopathic membranous nephropathy in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 186-97.
256. Cattran DC, Pei Y, Greenwood C. Predicting progression in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(1): 48- 52.

257. Sabljarić M, Matovinović M, Galešić K. Membranoproliferativan glomerulonefritis (MPGN) u Galešić K i sar. Bolesti glomerula primarne i sekundarne. Medicinska naklada Zagreb. 2014: 149-159.
258. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G et al. Multicenter study on hepatitis C virus related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (1):69- 82.
259. Pickering M, Cook HT: Complement and glomerular disease: new insight. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20 (3): 271- 7.
260. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, Nishimura C, Frees K, Jones M et al. Causes of alternative pathway dysregulation in Dense Deposit Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(2): 265- 74.
261. Sethi F, Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis- a new look at an old entity. *N J Med* 2012; 366 (12): 1119- 31.
262. Bomback A, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8 (11): 634- 42.
263. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 198-9.
264. Jones G, Juszczak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (12): 3160- 4.
265. Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, Reich HN, Cattran DC, Fervenza FC. Rituximab therapy for type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2012; 77 (4): 290- 5.
266. Donadio JV, Anderson CF, Mitchell JC 3rd, Holley KE, Ilstrup DM, Fuster V, Chesebro JH. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet- inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984; 310 (22): 1421- 6.
267. Kher V, Guhati S. Mesangiocapillary glomerulonephritis In Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls Ch Van Ypersele Ch. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press 3rd Edition 2005; 523-44.
268. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense deposit disease. *New Engl J Med* 2012; 366 (12): 1163- 5.

269. El Nahas M, Khwaja A. Epidemiology, Natural History and Pathophysiology of Chronic Kidney Disease in Floege J, Feehally J, Johnson R. Comprehensive Clinical Nephrology. Elsevier Saunders. 2015; 916- 30.
270. ECS/ ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2018; 39 (33): 3021- 104.
271. Stojimirović B, Petrović D. Lečenje proteinurije u Stojimirović B, Mihaljević B, Petrović D i sar. Proteinurija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Beograd. 2008; 105- 13.
272. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. J Cardiovasc Pharmacol. 1999; 33(Suppl 1): S16-20.
273. REIN follow-up trial. Ramipril Efficacy in Nephropathy Lancet 1998; 352 (9145): 2020- 1.
274. Đukanovic Lj. Progresija nefropatije u tipu 2 dijabetes melitusa u Stefanović V. Dijabetesna nefropatija. Univerzitet u Nišu. 2002: 213- 23.
275. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 2008; 358: 2560- 72.
276. Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? Nephrology Dialysis Transplantation 2009; 24 (2): 338-41.
277. Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Archives of Internal Medicine 2008; 168(22): 2440- 7.
278. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end stage renal disease in IDDM: A 35 year follow-up study. Kidney International 1996; 50(6): 2041- 6.
279. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anaemia Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease: Update 2012; Kidney Int Suppl 2012; 2 (4): 283-323.
280. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease- Mineral and Bones Disorders. Kidney Int Suppl Update 2017; 7: 1-59.

281. S. Pejanović Lj, Veljančić, T. Damjanović. Smerice poremećaja za prevenciju i lečenje mineralo- koštanih poremećaja u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji. Udruženje nefrologa Srbije 2014.
282. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 181- 5.
283. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (2): 459- 66.
284. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinetics* 2005; 44 (10):1051-1065.
285. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HL et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate CKD EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). *Ann Intern Med* 2009; 150 (9): 604- 12.
286. Horvatić I. Biopsija bubrega u Galešić K i sar. *Bolesti glomerula primarne i sekundarne. Medicinska naklada Zagreb*. 2014: 31-5.
287. Galešić Ljubanović D. Osnovna načela patohistološke dijagnostike bubrežnih bolesti u Galešić K i sar. *Bolesti glomerula primarne i sekundarne. Medicinska naklada Zagreb*. 2014: 40-52.
288. Collins TJ. ImageJ for microscopy. *Biotechniques* 2007; 43: 25-30.
289. Pagtalunan ME, Drachman JA, Meyer TW. Methods for estimating the volume of individual glomeruli. *Kidney Int* 2000; 57(6): 2644- 9.
290. Pantic I, Basta-Jovanovic G, Starcevic V, Paunovic J, Suzic S, Kojic Z, Pantic S. Complexity reduction of chromatin architecture in macula densa cells during mouse postnatal development. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18(2):117-24.
291. Pantic I, Pantic S, Paunovic J. Aging increases nuclear chromatin entropy of erythroid precursor cells in mice spleen hematopoietic tissue. *Microscopy and Microanalysis*, 2012; 18 (05): 1054-9.
292. Pantic I, Dacic S, Brkic P, Lavrnja I, Jovanovic T, Pantic S, Pekovic S. Discriminatory ability of fractal and grey level co-occurrence matrix methods in structural analysis of hippocampus layers. *J Theor Biol* 2015; 370, 151-6.

293. Pantic I, Dacic S, Brkic P, Lavrnja I, Pantic S, Jovanovic T, Pekovic S. Application of fractal and grey level co-occurrence matrix analysis in evaluation of brain corpus callosum and cingulum architecture. *Microsc Microanal* 2014; 20 (5):1373-81.
294. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282 (16):1523-9.
295. 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(7): 844-50.
296. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, Gaziano JM. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (5) :871-80.
297. 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 (1):21-8.
298. Munkhaugen J, Ludersen S, Wideroe 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(4): 638-46.
299. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Hosoya T. Obesity-related glomerulopathy and the nephron complement. *Nephrol Dial Transplant*, 2013; 28(4): iv108-iv113.
300. Danilewicz M et Wagrowska-Danilewicz M. Morphometric and immunohistochemical insight into focal segmental glomerulosclerosis in obese and non- obese patients. *Nefrologia* 2009; 29 (1): 35- 41.
301. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 143-274.
302. Berthoux F, Mariet Ch, Maillard N. Overweight/ obesity revisited as a predictive risk factor in primary Ig A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(4): iv160- iv166.
303. Okayabachi Y, Tsuboi N, Sasaki T, Haruhara K, Kanzaki G, Koiki K. Glomerulopathy Associated With Moderate Obesity. *Kidney Int Reports* 2016; 1(4): 250-5.
304. Gault MH, Logerich LL; Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron*. 1992; 62 (3): 249-56.
305. Levey 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. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130 (6): 461-70.
306. Đukanović Lj. Ispitivanje bolesnika sa oboljenjima bubrega u Đukanović Lj, Oštrić V. *Bolesti bubrega. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd* 1999; 3- 38.
307. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (3):763-73.
308. Pai MP. Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17 (5): e53-62.
309. Han PY, Duffull SM, Kirpatrick CM, Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82 (5): 505-8.
310. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh ZG, Ori Y. The Effects of Weight Loss on Renal Function in Patients with Severe Obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (6): 1480- 6.
311. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: A complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81(4): 440- 7.
312. Kasiske BL, Napier J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol* 1985; 5 (1): 45- 50.
313. Jennette JC, Charles L. Grubb W. Glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis associated with obesity and sleep apnea syndrome. *Am J Kidney Dis* 1987; 10 (6): 470- 2.
314. Gutierrez E, Zamora I, Ballarin JA, Arce Y, Jimenez S, Quereda C. Long term outcome of IgA nephropathy Presenting with Minimal or No Proteinuria *J Am Soc Nephrol* 2013; 23(10): 1753- 60.
315. Shen P, He L, Huang DH. Clinical course and prognostic factors of clinically early IgA nephropathy. *The Netherlands Journal of Medicine* 2008; 66(6): 242-7.
316. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreno A, Vigil A. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(4):687-704.
317. Braun N, Schweisfurth A, Grone HJ, Kundt G. Evidence-Based Therapy May Improve Outcome in Glomerulonephritis—A Prospective Field Survey. *Open Journal of Nephrology* 2012; 2: 49-59.

318. Vasquez B, Flock EV, Savage PV, Nagulesparen M, Bennion LJ, Baird HR et al. Sustained reduction of proteinuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes following diet-induced reduction of hyperglycaemia. *Diabetologia* 1984; 26(2): 127–33.
319. Solerte SB, Fioravanti M, Schifino N, Ferrari E. Effects of diet-therapy on urinary protein excretion albuminuria and renal haemodynamic function in obese diabetic patients with overt nephropathy. *Int J Obes* 1989;13 (2):203–11.
320. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, Endoh K, Ohtsuka M, Koide N. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obesity (Lond)* 2005; 29 (9):1115–20.
321. Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15 (5): 481–6.
322. Palomar R, Fernández-Fresnedo G, Dominguez-Diez A, Lopez- Deogracias M, Olmedo F, de Francisco AL M. Effects of weight loss after biliopancreatic diversion on metabolism and cardiovascular profile. *Obes Surg* 2005;15 (6):794–8.
323. Agrawal V, Khan I, Rai B, Krause KR, Chengelis DL, Zalesin KC et al. The effect of weight loss after bariatric surgery on albuminuria. *Clin Nephrol* 2008;70 (3):194–202.
324. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Eng J Med* 2002; 346 (8):591– 602.
325. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005;353 (20): 2111–20.
326. Despres JP, Golay A, Sjöström L. Rimonabant in Obesity- Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353 (20):2121–34.
327. Wolf G, Hamann A, Han DC, Helmchen U, Thais F, Ziyaden FN et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 860– 72.
328. 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 (6):1480–6.
329. Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schiling P, Bader M et al. Weight loss and the renin angiotensin- aldosterone system. *Hypertension* 2005;45 (3): 356–62.

330. Praga M, Morales E. Obesity-related renal damage: changing diet to avoid progression. *Kidney Int* 2010;78 (7): 633–5.
331. Iglesias P, Díez JJ. Adipose tissue in renal disease: clinical significance and prognostic implications. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 2066–77.
332. Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease; the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(3): 406–12.
333. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135 (2): 73–87.
334. De Paula RB, Da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 2004; 43(1):41–7.
335. Bomback A, Klemmer PJ. Interaction of aldosterone and extracellular volume in the pathogenesis of obesity-related kidney disease: a narrative review. *Am J Nephrol*. 2009; 30 (2):140 - 6.
336. Hostetter TH, Ibrahim M. Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14 (9): 2395–401.
337. Tsuboi N, Kawamura T, Koike K, Okonogi H, Hirano K, Hamaguchi A et al. Glomerular density in renal biopsy specimens predicts the long-term prognosis of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (1): 39–44.
338. Hall JE, Brands MW, Henegar JR, Shek EW. Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25(1): 58-64.
339. Tsuboi N, Kawamura T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Hosoya T. Low glomerular density is a risk factor for progression in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (11): 3555–60.
340. Hoy WE, Hughson MD, Zimanyi M, Samuel T, Douglas-Denton R, Holden L et al. Distribution of volumes of individual glomeruli in kidneys at autopsy: association with age, nephron number, birth weight and body mass index. *Clin Nephrol* 2010; 74 (1): S105–S112
341. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Koike K, Kanzaki G, Hirano K, Okonogi H et al. Factors related to the glomerular size in renal biopsies of chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol* 2013; 79 (4): 277–84.

342. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, Schwimmer JA, Stokes MB, Kunis C et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(1): 163–172.
343. Hughson M, Farris AB 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003; 83: S32–S37
344. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992; 232 (2): 194–201.
345. Brenner BM In Brenner and Rector's the Kidney, 8th edn. Philadelphia. Saunders Elsevier 2008: 3–24.
346. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension* 2006; 47 (3): 1–7.
347. Praga M, Hernandez E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Diaz- Gonzales R, Rodicio JL. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58 (5): 2111- 8.
348. Gonzales E, Guitierrez E, Morales E, Hernandez E, Andres A, Bello I et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int* 2005; 68 (1): 263- 270.
349. Tsuboi N, Kawamura T, Ishii T, Utsunomiya Y, Hosoya T. Changes in the glomerular density and size in serial renal biopsies during the progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 892- 9.
350. Paraskevakou H, Kavantzias N, Pavlopoulos PM, Voudiklari S, Zeferos N, Papagalanis N et al. *Pathol Resear Pract* 2000; 196 (3): 141-4.
351. Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M. Idiopathic membranous glomerulonephritis: a quantitative study of glomerular and interstitial lesions. *Pol J Pathol* 1995; 46(3): 173-7.
352. Hattori M, Kim Y, Steffes MW, Mauer SM. Structural- functional relationships in type I mesangiocapillary glomerulonephritis. *Kidney Inter* 1993; 43 (2): 381- 6.
353. White RHR. Mesangiocapillary glomerulonephritis in Pediatric Kidney Disease. Edelman CM JR Boston, Little Brown and Company. 1992: 1307- 24.
354. West CD, Mcadams AJ. Membranoproliferative glomerulonephritis in Holiday MA, Barratt TM, Vernier RL. *Pediatric Nephrology* (2nd ed). Baltimore, Williams i Wilkins. 1987:420- 431.

355. Bellido EP, Bernasconi GD, Rossouw D, Butet J, Martin OJF, Botton GA. Self-Similarity of Plasmon Edge Modes on Koch Fractal Antennas. *ACS Nano* 2017; 11(11): 11240-9.
356. Losa GA, Nonnenmacher TF. Self-similarity and fractal irregularity in pathologic tissues. *Mod Pathol* 1996; 9(3):174- 82.
357. Lopes R, Betrouni N. Fractal and multifractal analysis: A review *Med Image Anal* 2009; 13(4): 634- 49.
358. Azemin MZ, Kumar DK, Wong TY, Wang JJ, Mitchell P, Kawasaki R, Wu H. Age-related rarefaction in the fractal dimension of retinal vessel. *Neurobiol Aging* 2012; 33(1):194.e1-4.
359. Chappard D, Legrand E, Haettich B, Chalès G, Auvinet B, Eschard JP et al. Fractal dimension of trabecular bone: comparison of three histomorphometric computed techniques for measuring the architectural two-dimensional complexity. *Jour of Pathol* 2001; 195 (4) : 515 – 21.
360. Di Ieva A, Matula C, Grizzi F, Grabner G, Trattinig S, Tschabitscher M. Fractal analysis of the susceptibility weighted imaging patterns in malignant brain tumors during antiangiogenic treatment: technical report on four cases serially imaged by 7 T magnetic resonance during a period of four weeks. *World Neurosurg* 2012;77(5-6):785.e11-21.
361. Gaudio E, Chaberek S, Montella A, Pannarale L, Morini S, Novelli G et al. Fractal and Fourier analysis of the hepatic sinusoidal network in normal and cirrhotic rat liver. *J Anat* 2005; 207(2):107-15.
362. Hotta N, Otsuka K, Murakami S, Yamanaka G, Kubo Y, Matsuoka O et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality in elderly community-dwelling people - Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother* 2005;59 Suppl 1:S45-8.
363. Castellanos NP, Martínez E, Gutierrez J. Improving osteoporosis diagnosis in children using image texture analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011:6184-7.
364. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol.* 2010;49(7):1012-6.
365. Harrison LC, Nikander R, Sikiö M, Luukkaala T, Helminen MT, Ryymin P, Soimakallio S, Eskola HJ, Dastidar P, Sievänen H. MRI texture analysis of femoral neck: Detection of exercise load - associated differences in trabecular bone. *J Magn Reson Imaging.* 2011 Dec;34(6):1359-66.

366. Huber MB, Carballido-Gamio J, Fritscher K, Schubert R, Haenni M, Hengg C et al. Development and testing of texture discriminators for the analysis of trabecular bone in proximal femur radiographs. *Med Phys* 2009;36 (11):5089-98.
367. Warnick RM, Brewer K, Megown K, Finco M, Schwind B. Texture Metric Comparison of Manual Forest Stand Delineation and Image Segmentation. www.fs.fed.us/eng/rsac/RS2006/presentations/warnick.ppt
368. Mayerhoefer ME, Welsch GH, Riegler G, Mamisch TC, Materka A, Weber M et al. Feasibility of texture analysis for the assessment of biochemical changes in meniscal tissue on T1 maps calculated from delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage data: comparison with conventional relaxation time measurements. *Invest Radiol* 2010; 45(9):543-7.
369. Linder N, Konsti J, Turkki R, Rahtu E, Lundin M, Nordling S et al. Identification of tumor epithelium and stroma in tissue microarrays using texture analysis. *Diagn Pathol* 2012; 2:7:22.
370. Losa GA, Castelli C. Nuclear patterns of human breast cancer cells during apoptosis: characterisation by fractal dimension and co-occurrence matrix statistics. *Cell Tissue Res* 2005; 322(2): 257-67.
371. Yasar F, Akgünlü F. Fractal dimension and lacunarity analysis of dental radiographs. *Dentomaxillofac Radiol* 2005;34(5):261-7.
372. Borys P, Krasowska M, Grzywna ZJ, Djamgoz MB, Mycielska ME. Lacunarity as a novel measure of cancer cells behavior. *Biosystems* 2008; 94(3):276-81.
373. Gilmore S, Hofmann-Wellenhof R, Muir J, Soyer HP. Lacunarity analysis: a promising method for the automated assessment of melanocytic naevi and melanoma. *PLoS One* 2009; 4(10): e7449.
374. Waliszewski P. The Quantitative Criteria Based on the Fractal Dimensions, Entropy, and Lacunarity for the Spatial Distribution of Cancer Cell Nuclei Enable Identification of Low or High Aggressive Prostate Carcinomas. *Front Physiol* 2016;7:34.
375. Pribic J, Vasiljevic J, Kanjer K, Konstantinovic ZN, Milosevic NT, Vukosavljevic DN, Radulovic M. Fractal dimension and lacunarity of tumor microscopic images as prognostic indicators of clinical outcome in early breast cancer. *Biomark Med* 2015; 9(12):1279-7.

376. Pantic I, Harhaji-Trajkovic L, Pantovic A, Milosevic NT, Trajkovic V. Changes in fractal dimension and lacunarity as early markers of UV-induced apoptosis. *Journal of theoretical biology* 2012; 303(21): 87-92.
377. Pantic I, Pantic S , Basta- Jovanovic G. Gray level cooccurrence matrix texture analysis of germinal center light zone lymphocyte nuclei: physiology viewpoint with focus on apoptosis. *Microsc Microanal* 2012; 18: 470- 475.
378. Pantic I, Dimitrijevic D, Nestic D, Petrovic D. Gray level cooccurrence matrix algorithm as pattern recognition biosensor for oxidopamine-induced changes in lymphocyte chromatin architecture. *J Theor Biol.* 2016;406:124-8.
379. Pantic I, Stankovic M, De Luka SR, Puskas N, Zaletel I, Milutinovic- Smiljanic S, Pantic S, Trbovich AM Quantification of structural changes in acute inflammation by fractal dimension, angular second moment and correlation. *J Microsc* 2016; 261(3):277-84.
380. Gan W, Nie B, Shi F, Xu XM, Qian JC, Takagi Y et al. Age-dependent increases in the oxidative damage of DNA, RNA, and their metabolites in normal and senescence-accelerated mice analyzed by LC-MS/MS: urinary 8- oxoguanosine as a novel biomarker of aging. *Free Radic Biology Med* 2012;52(9):1700-7.

SPISAK SKRAĆENICA

BMI- indeks telesne mase (*prema engl. body mass index*)

T2DM - dijabetes melitus tip 2

HBS- hronična bubrežna slabost

TBS- terminalna bubrežna slabost

GUG- gojaznošću uslovljena glomerulopatija

JGF- jačina glomerulske filtracije

PAR- populacioni atributivni rizik

RAAS- renin- angiotenzin aldosteron sistem

ACEI- inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima

ARB- blokatori angiotenzinskih receptora

Ang II- angiotenzin II

AT1R- angiotenzin 1 receptor

TGF β - transformišući faktor rasta β

TGF β R- receptor transformišućeg faktora rasta β

ENaC- epitelni Na kanal

VEGF - vaskularni endotelni faktor rasta

TNF - faktor tumorske nekroze

MMP- matriks metaloproteinaze

IL-1 β - interleukin- 1 beta

IL-6- interleukin 6

IL-1- interleukin 1

MCP-1- monocitni protein hemotakse -1

HIF-1- indukujući faktor hipoksije 1

SREVP-1c -sterol regulatorni element vezujućeg proteina 1c

SREVP-2 - sterol regulatorni element vezujućeg proteina 2

ACC- acetil koenzim A karboksilaza

SCD-1- sterol koenzim A desaturaza- 1

SMK- sinteza masnih kiselina

FXR- farnesoid X-aktivirani receptor

TGR5- agonista receptora 1 žučnih kiselina

HMGCR- 3- hidroksi 3-metilglutaril koenzim A reduktaza

JXR- jetrin X receptor

SGLT 2 inhibitori- inhibitori natrijum- glukoznog kotransportera 2 (*prema engl. sodium-glucosae cotransporter*)

BMP- bolesti minimalnih promena

MCD -prema engl. *Minimal change disease*

FSGS- fokalno segmentna glomeruloskleroza

IgAN- IgA nefropatija

MGN - membranski glomerulonefritis

MN-prema latinskom nazivu *Glomerulonephritis membranosa*

MPGN- membranoproliferativni glomerulonefritis

DN- dijabetesna nefropatija

HTA- hipertenzija

GPA- prema latinskom nazivu *Granulomatosis cum polyangiitis*

MPA- prema latinskom nazivu *Microscopic polyangiitis*

LN- prema latinskom nazivu *Lupus nephritis*

NSC- prema latinskom nazivu *Nephrosclerosis*

GBM- glomerularna bazalna membrana

NFR- kB 8- (*prema engl. nuclear factor related to kappa B binding protein*)

MEST broj - M- mezangijska hipercelularnost, E- endokapilarna hipercelularnost, S- segmentna glomeruloskleroza, T- tubularna atrofija i intersticijska fibroza

PLPA2- receptor za fosfolipazu A2

DDD - bolest gustih depozita (*prema eng. dense deposit disease*)

LDL holesterol - prem engl. *low density lipoprotein cholesterol*

HDL holesterol - prem engl. *high-density lipoprotein cholesterol*

PAS - Periodic Acid Schiff

MPA - Maximal planar area

D- Fraktalna dimenzija

Λ - lakunarnost

GLCM- Metoda teksturalne analize (*prema engl. Grey Level Coocurrence Matrix*)

ASM- Angularni drugi momenat (*prema engl. Angular second moment*)

COR- Teksturalna korelacija (*prema engl. Textural correlation*)

IDM- Inverzni momenat razlike (*prema engl. Inverse difference moment*)

CON- Teksturalni kontrast (*prema engl. Textural contrast*)

Variance- Teksturalna suma varijanse (*prema engl. Variance*)

BIOGRAFIJA

Dr Elena Jordanova je rođena 1976.godine u Beogradu, gde je završila osnovnu školu i Prvu beogradsku gimnaziju. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je školske 1995/96.godine, a završila maja 2003. god. Pripravnički staž je obavila na Vojnomedicinskoj akademiji i juna meseca 2004.god položila državni ispit. Magistarske studije iz Oftalmologije upisala je školske 2004/05.god. Radila je od juna meseca 2005.god u Gradskom zavodu za hitnu medicinsku pomoć u Beogradu. Zaposlena je od januara meseca 2013.god u Kliničko bolničkom centru Zemun u Službi nefrologije, Klinike za internu medicinu. Specijalizaciju iz Interne medicine upisala je aprila 2009.god. Februara meseca 2010.god odbranila je magistarsku tezu pod nazivom "Odnos između debljine rožnjače i visine intraokularnog pritiska izmerene aplanacionom i dinamičkom konturnom tonometrijom kod bolesnika sa glaukomom otvorenog ugla". Mentor magistarske teze bila je Prof. dr Paraskeva Hentova-Senčanić. Oktobra meseca 2013. god. položila je specijalistički ispit iz Interne medicine. Užu specijalizaciju iz Nefrologije upisala je školske 2014/15 god. Doktorska teza pod nazivom "Patohistološka analiza tkiva gojaznih bolesnika i ispitivanje uticaja gojaznosti na progresiju hronične bubrežne slabosti" odobrena je za izradu juna 2016.god. Mentor doktorske teze je Prof. dr Gordana Basta-Jovanović, a komentor Prof. dr Sanja Simić-Ogrizović. Decembra meseca 2017.god. odbranila je rad iz uže specijalizacije iz Nefrologije pod nazivom "Značaj određivanja uromodulina u proceni bubrežne funkcije bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2". Mentor rada iz uže specijalizacije bila je Prof. dr Sanja Simić-Ogrizović.

Dr Jordanova je član Srpskog lekarskog društva, Udruženja nefrologa Srbije, Evropskog udruženja nefrologa. Autor je ili koautor više radova štampanih u časopisima sa SCI liste.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a dr Elena Jordanova

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Patohistološka analiza tkiva bubrega gojaznih bolesnika i ispitivanje uticaja gojaznosti na progresiju hronične bubrežne slabosti

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20/03/2019

Elena Jordanova

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora dr Elena Jordanova

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada

Patohistološka analiza tkiva bubrega gojaznih bolesnika i ispitivanje uticaja gojaznosti na progresiju hronične bubrežne slabosti

Mentor Prof. dr Gordana Basta-Jovanović

Komentor Prof. dr Sanja Simić-Ogrizović

Potpisani Elena Jordanova

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20/03/2019

Elena Jordanova

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Patohistološka analiza tkiva bubrega gojaznih bolesnika i ispitivanje uticaja gojaznosti na progresiju hronične bubrežne slabosti

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20/03 2019

Olivera Jorđević