

# 肥胖與腎臟病

黃俊祺<sup>1</sup> 洪啓智<sup>1</sup> 黃尚志<sup>1,2</sup> 陳鴻鈞<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>高雄醫學大學附設中和紀念醫院 腎臟內科

<sup>2</sup>高雄醫學大學醫學院 腎臟照護學系內科學

## 摘要

肥胖是引起高血壓、高血糖和高血脂的重要危險因子，肥胖所佔人口的比例逐年攀高，是目前全世界都需面對的一大問題。眾多研究指出，肥胖會增加發生慢性腎臟病和末期腎臟病的風險，也有愈來愈多的證據支持單就肥胖本身即可引起或加速腎功能的惡化。探索肥胖和腎臟傷害的關聯與機轉，一直是研究的熱門題目。本篇回顧近年文獻，就肥胖與慢性腎臟病之流行病學、肥胖導致腎臟傷害可能之機轉，和未來治療方向的相關研究做一整理。

關鍵詞：肥胖 (Obesity)  
腎臟病 (Kidney disease)

## 前言

肥胖，是當今全世界所必須面對的重大課題。隨著社會現代化、日漸普遍的西式飲食，在許多已開發和開發中國家可見到過重、肥胖與病態肥胖所佔總人口的比例逐年地節節攀高，而在台灣也不例外<sup>1</sup>。那我們該如何定義肥胖呢？雖然世界衛生組織 (WHO) 對肥胖的定義為身體質量指數 (body mass index, BMI) 大於 30 kg/m<sup>2</sup>，但對亞洲族群來說切點應做下修<sup>2</sup>。行政院衛生署對國人肥胖的定義如下：正常 (18.5 ≤ BMI < 24 kg/m<sup>2</sup>)，過重 (24 ≤ BMI < 27 kg/m<sup>2</sup>)，肥胖 (BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup>)。依此定義，在 2002 年的一份全國性抽樣研究顯示，於 5,936 位成人中，有 25.8% 為過重，16.4% 為肥胖<sup>3</sup>。這結果提醒

了我們肥胖在台灣的高盛行率，肥胖對健康造成的危害與增加醫療費用的支出所衍生出的公衛問題，同樣地值得關注。

然而，近十年來世界各國的慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD) 與末期腎臟病 (end-stage renal disease, ESRD) 之發生率和盛行率也不斷地上升<sup>4</sup>。肥胖病人除了較易發生糖尿病之外，肥胖亦是引起高血壓、高血脂與心血管疾病的重要危險因子，這些疾病皆進一步會造成腎臟的傷害。鑑於肥胖和慢性腎臟病的盛行率持續地升高，探討兩者間關聯性的研究在近年來一直都是熱門的題目。有愈來愈多的研究證據支持，單就肥胖本身即可引起或加速腎功能的惡化<sup>5,6</sup>。本篇就肥胖與慢性腎臟病之流行病學與肥胖導致腎臟傷害可能之機轉的相關研

究，做一整理。

### 肥胖在正常腎功能族群中與慢性腎臟病相關

近年來，發表了不少關於肥胖與慢性腎臟病和末期腎臟病的流行病學之研究，突顯了肥胖這個議題為舉世矚目的焦點。在歐美族群當中，著名的Framingham Heart Study，於18.5年間共追蹤2,585人，在多變項校正後發現BMI每上升一個標準差，會增加23%的機會發生慢性腎臟病<sup>7</sup>。另外，Kramer等人，在無罹患糖尿病與無慢性腎臟病的5,307人，於將近5年的追蹤時間中，發現過重(25.0 ≤ BMI ≤ 29.9 kg/m<sup>2</sup>)和肥胖(BMI ≥ 30.0 kg/m<sup>2</sup>)，分別會增加22%與38%發生慢性腎臟病的風險<sup>8</sup>。再者，Gelber等人研究，在11,104位健康的男性追蹤14年，發現肥胖會顯著地增加慢性腎臟病發生之機會<sup>9</sup>。同樣地，在亞洲族群，一份在日本琉球共調查100,753人的研究發現，BMI較高的男性會增加發生末期腎臟病的風險<sup>10</sup>。在更大型的研究中，Hsu等人在320,252位成人，平均超過22年的追蹤，發現較高的BMI也會增加發生末期腎臟病的風險<sup>11</sup>。而在統合分析(meta-analysis)中<sup>12</sup>，回顧1980到2006年間共247篇討論肥胖和腎臟病

的論文，顯示過重(25 ≤ BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>)和肥胖(BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)者較正常體位(18.5 < BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>)者，罹患腎臟病的相對危險分別為1.4和1.83。

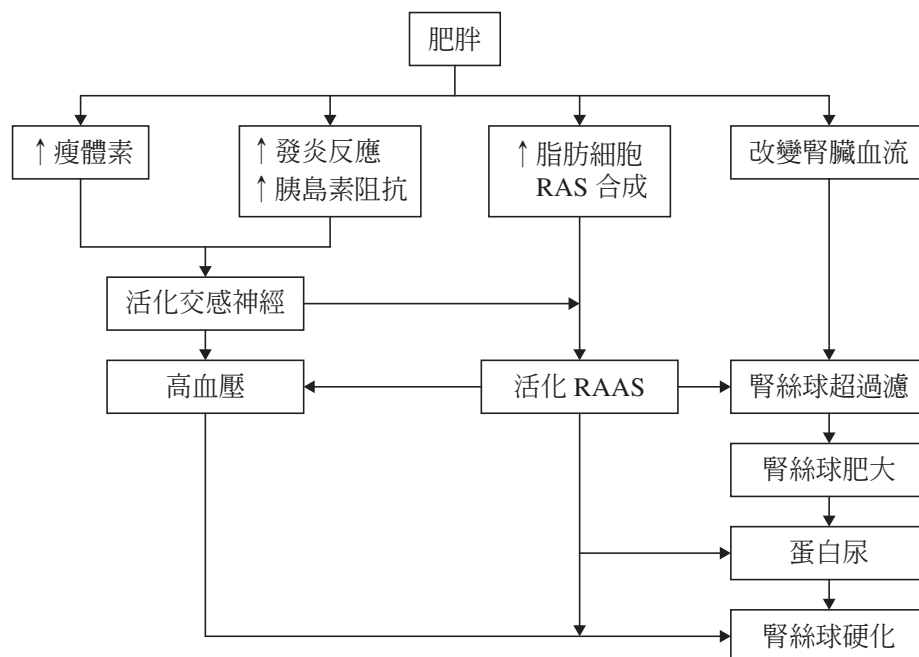
藉由這些在一般族群之流行病學研究的結果，我們知道肥胖本身確實會增加發生慢性腎臟病和末期腎臟病的風險，肥胖亦是潛在造成腎臟傷害危險因子之其中一員。

### 肥胖造成腎臟傷害的機轉

肥胖可能導致腎臟傷害的病理機轉，仍是多重因素所造就，討論如下，並以附圖表示(圖一)。

#### 一、肥胖對腎絲球的影響

蛋白尿的出現與量的多寡，為腎絲球損傷的重要指標。然而，單就肥胖是否會對腎絲球造成損害呢？早在1974年，Weisinger等人首先發現肥胖與腎病症候群的關聯，蛋白尿在減重後改善，而在復胖後蛋白尿加重<sup>13</sup>。在這些患者的腎臟切片中，多數顯示為局部性腎絲球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)<sup>14,15</sup>，目前以肥胖相關腎絲球病變(obesity-related glomerulopathy, ORG)來描述以泛指此種特殊之病理變化。



圖一：肥胖造成腎臟傷害的可能機轉。

在組織學上區分ORG和不明原因局部性腎絲球硬化症(idiopathic FSGS)，主要以ORG會表現腎絲球肥大(glomerulomegaly)做為區隔，其餘的特徵還包括腎絲球基底膜增厚和足細胞密度的減少。和idiopathic FSGS相較之下，ORG蛋白尿程度較輕微，較不易引起腎病症候群，且水腫與低白蛋白血症的患者比例也較少<sup>16</sup>。此外，這篇研究檢視從1986到2000年的6,818個活體腎臟切片，於1986至1990年間ORG僅佔整體的0.2%，但從1996到2000年間卻佔了有2%，顯示在15年期間ORG大大地增加了10倍，這現象和目前各國肥胖佔總人口比例節節攀高的現況不謀而合。在Praga等人的研究中<sup>17</sup>，追蹤15名腎切片為ORG且平均蛋白尿為 $3.1 \pm 2 \text{ g/24 h}$ 之患者，有半數於10年後達到末期腎臟病，顯示蛋白尿嚴重者臨床預後不佳。在中國的一項研究<sup>18</sup>，於腎切片為ORG的90名患者中發現，平均蛋白尿為 $1.48 \pm 1.2 \text{ g/24 h}$ ，但有51%蛋白尿排出量小於 $1 \text{ g/day}$ ，意味有半數之患者其蛋白尿程度並不十分嚴重，可惜的是此研究並沒有追蹤患者之預後。

再者，在患有IgA腎炎(IgA nephropathy)<sup>19</sup>、單側腎臟發育不全(unilateral renal agenesis)<sup>20</sup>與接受單側腎切除(unilateral nephrectomy)<sup>21</sup>者，肥胖會加重原本已存在之腎臟疾病、加速腎功能的惡化。在接受腎臟移植的病患，肥胖也會加快喪失移植腎功能的速度<sup>22</sup>。由以上的各項研究證據，我們推知肥胖可以對腎絲球造成一定程度的傷害。

## 二、肥胖改變腎臟血行動力學

腎臟的血行動力學會因肥胖而改變，不論在動物實驗或人類的研究，發現肥胖可藉由擴張入球小動脈而增加腎臟血漿流量(renal plasma flow)，增加過濾分率(filtration fraction)，造成超過濾(hyperfiltration)和上升腎絲球過濾率(glomerular filtration rate, GFR)<sup>23,24</sup>。長期處於此狀態之下，會加重腎絲球負擔，導致腎絲球肥大、甚至腎絲球硬化(glomerulosclerosis)<sup>25</sup>。另外，Chaqnac等人的研究指出，病態肥胖患者在接受減肥手術後，可改善腎絲球超過濾<sup>26</sup>，提供了減重可以減少腎臟負擔的思維。

肥胖改變腎臟血行動力學之真正原因尚未明朗，也許交感神經系統與腎素-血管收縮素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的活化，使得腎臟增加對鈉之吸收，可以解釋一部分的原因<sup>27</sup>。此外，肥胖患者也容易有高瘦體素血症(hyperleptinemia)、增加游離脂肪酸、高胰島素血症、胰島素阻抗，以上皆會引發交感神經系統活化、血管收縮、內皮細胞受損與增加腎臟對鈉及水份的吸收，為肥胖患者容易患有高血壓的原因<sup>28</sup>。高血壓也會進一步地加重腎絲球的負擔與傷害。

有趣的是，並非所有的研究都指出肥胖者的腎血流和腎絲球過濾率必然都會增加。Scaglione等人的研究顯示，肥胖的型態分佈會影響腎臟血行動力學，中心型肥胖(central obesity)與腰臀比(waist-to-hip ratio)較大的患者，腎臟血管的阻力會上升，腎血流和腎絲球過濾率會下降<sup>29</sup>。相同地，在另一個較大型的研究中，分析7,676位非糖尿病成人，發現無論在精瘦、過重或肥胖的人，身材為中心型脂肪分佈者，呈現腎臟過濾率下降的機會較高<sup>30</sup>。較為合理的解釋可能是在病態肥胖之患者，其內臟脂肪的分佈使腹腔內壓力升高<sup>31</sup>，可能壓迫下腔靜脈、腎靜脈，使腎靜脈壓力上升而減低腎臟灌流。腹腔內壓力升高會引起胸腔內壓力上升、右心室填充不良或肺動脈高壓，而使心輸出量下降<sup>32</sup>，這些都是對腎臟灌流的不利因素。

### 三、活化腎素-血管收縮素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)

RAAS的角色，在於調控血管的張力、腎臟血流量、腎絲球過濾率、腎小管對鈉的吸收和細胞的增生…等等。其中的血管收縮素II(Angiotensin II)可使腎臟增加對鈉和水的吸收、血管收縮而升高血壓；此外，Angiotensin II也與造成腎臟受損及腎功能惡化的種種機轉息息相關，例如：上升腎絲球內壓力、惡化蛋白尿、引起發炎細胞激素的分泌、組織纖維化、細胞凋亡等<sup>33</sup>。

肥胖的患者，通常擁有較高的血漿腎素活性(plasma renin activity)、血管收縮素原(angiotensinogen)、血管收縮素轉化酶(angiotensin-converting



enzyme, ACE)和血管收縮素II (angiotensin II)<sup>27</sup>。內臟脂肪可合成RAAS中的數種蛋白質，雖然大部分的證據來自動物實驗<sup>34</sup>，但Giacchetti等人最近發現不論在肥胖或精瘦的人，與皮下脂肪相較，內臟脂肪(visceral fat)明顯地表現較多的血管收縮素原和血管收縮素II第一型接受器(AT1 receptor)的mRNA<sup>35</sup>，也意味著內臟脂肪在活化RAAS扮演重要的角色。Engeli等人研究肥胖及減重對停經後婦女在RAAS的影響，也發現血中的angiotensinogen, renin, aldosterone, ACE activity在肥胖的婦女較高；而藉由低卡飲食減輕5%的體重後，則減少27% angiotensinogen、減少43% renin、減少31% aldosterone的血中濃度與減少12% ACE activity並且伴隨血壓的下降<sup>36</sup>。由以上得知，肥胖可使體內RAAS活性增加，減重則可降低RAAS的活性。

在動物實驗中，最具代表性的是以Zucker肥胖鼠(obese Zucker rats, OZR)的模式來研究RAAS的角色。Xu等人的研究中發現，與精瘦的對照組相比，OZR呈現增加AT1 receptor的正調控，而使間質細胞膨脹(mesangial expansion)，增加纖維連蛋白(fibronectin)、間白素第六因子(interleukin-6, IL-6)和單核球趨化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的mRNA表現；而使用阻斷AT1 receptor的Lorsatan可防止上述的異常、蛋白尿和腎絲球硬化的發生<sup>37</sup>。也有研究使用OZR模式，發現使用血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE inhibitor)中的Quinapril可讓蛋白尿、腎絲球異常和足細胞的型態變為正常，但使用Atorvastatin只能改善這些變化，並不能使其正常<sup>38</sup>。雖然在動物實驗有如此的發現，但在人類尚未有大型的實驗去證實使用ACE inhibitor或AT1 receptor阻斷劑可以防止肥胖引起的腎病變，不過仍對於將來的治療和研究提供了一個方向。

#### 四、發炎反應和發炎細胞激素(proinflammatory cytokines)的角色

肥胖症是胰島素抵抗的表徵之一，而胰島素本身是屬抗發炎的激素。我們不難想像在肥胖症中的胰島素抵抗，可視為發炎前期的表現。身體的脂肪組織，特別是內臟脂肪，是主

要產生發炎細胞激素的地方，例如腫瘤壞死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6、C-反應蛋白(C-reactive protein, CRP)等<sup>39-41</sup>。研究也指出，肥胖者和胰島素抵抗，與體內CRP、IL-6和TNF- $\alpha$ 之濃度有正相關<sup>41-43</sup>。Ramkumar等人發現在CKD族群中，發炎反應和BMI有很強的相關性，在BMI大於30 kg/m<sup>2</sup>者，CRP >3 mg/dL的機會是BMI小於25 kg/m<sup>2</sup>者的2.5倍<sup>44</sup>。基於以上種種證據顯示肥胖本身，胰島素抵抗表現了一定程度的發炎反應，而發炎細胞激素也扮演對腎臟損害的角色。

TNF- $\alpha$ 可由脂肪組織裡的巨噬細胞分泌，也是脂肪組織表現胰島素抵抗的其中一項指標<sup>45</sup>。而肥胖者和患有代謝症候群之患者，體內的TNF- $\alpha$ 也較高。在腎臟損傷中，TNF- $\alpha$ 媒介發炎反應，促使腎臟組織的纖維化，如在腎絲球腎炎<sup>46</sup>、急性腎衰竭<sup>47</sup>和間質性腎炎<sup>48</sup>。IL-6同樣也可由脂肪組織所分泌，與胰島素抵抗相關<sup>49</sup>，IL-6可藉由活化RAAS引起氧化壓力和內皮細胞功能失調<sup>50</sup>，導致細胞損傷。再者，IL-6可經由促進轉型生長因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )信號途徑而增進腎臟的纖維化<sup>51</sup>。在患有肥胖相關腎絲球病變(ORG)的腎切片中，可發現於腎絲球中TNF- $\alpha$ 與IL-6的表現增加<sup>52</sup>。這些證據意味著在肥胖引起的腎病變中，TNF- $\alpha$ 和IL-6扮演不可或缺的角色。

其他參與發炎反應與腎臟傷害的細胞激素，如plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、TGF- $\beta$ 等，都有研究提及<sup>53,54</sup>。

#### 五、瘦體素(Leptin)的角色

leptin是一種由脂肪細胞所分泌的激素，高熱量食物和減少活動會使身體脂肪增加，體內leptin也隨之上升。leptin會透過抑制在下視丘的神經肽Y(neuropeptide Y)，而使食慾降低且增加活動量。肥胖症的患者對於leptin在下視丘的作用產生抵抗，且這些患者的leptin濃度上升<sup>41</sup>。在老鼠實驗中，注射leptin後觀察到可增加TGF- $\beta$ 的mRNA表現，增加collagen type IV protein，腎絲球硬化和蛋白尿<sup>55</sup>。leptin也可增加交感神經活性而增加腎臟對鈉的吸收，可能

導致高血壓<sup>56</sup>。leptin亦可以誘導內皮細胞內的氧化壓力可能促使動脈硬化<sup>57</sup>。因此，leptin可能也參與了肥胖相關的腎病變之機轉。

## 治療方法

由以上的綜論，我們得知既然肥胖本身會造成腎臟的傷害、增加蛋白尿的排出量、腎絲球超過濾、腎絲球肥大，更進一步會腎絲球硬化，使得罹患慢性腎臟病與末期腎臟病的機會增加，減輕體重使腎臟負擔變少，似乎是一個合理的治療方式。

在對61位BMI超過40 kg/m<sup>2</sup>的肥胖患者施行減重手術(bariatric surgery) 12個月後，可發現血壓、腎絲球超過濾、蛋白尿及白蛋白尿(albuminuria)較術前改善，但在術後的24個月，僅白蛋白尿會持續改善<sup>58</sup>。Alexander等人發現，在對45位慢性腎臟病的肥胖患者施行減重手術後，共有9位患者可部分改善或穩定腎功能，其中有2位已透析者甚至分別有27和7個月可暫時脫離透析，其餘者在術後2到5年間可維持穩定的腎功能<sup>59</sup>。在meta-analysis中，於患有慢性腎臟病的肥胖患者使用非外科的方式減重，於平均追蹤7.4個月中，結果為平均降低BMI 3.67 kg/m<sup>2</sup>，平均降低收縮壓8.98 mmHg和蛋白尿1.31 g/24 h，亦似乎可延緩GFR的下降；而在病態肥胖患者且有腎絲球超過濾(GFR > 125 ml/min)行減重手術後，可降低腎絲球超過濾(GFR平均減少25.56 ml/min)、血壓及蛋白尿<sup>60</sup>。

阻斷RAAS的活性，用於治療Zucker肥胖鼠模式中可見其成效<sup>38</sup>，但在人類呢？在REINtrial的事後分析(post hoc analysis)中，於正常體態(BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>)、過重(25 ≤ BMI ≤ 30 kg/m<sup>2</sup>)和肥胖(BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)者使用ramipril，均可降低蛋白尿的程度、降低末期腎臟病之發生率且延緩肌酸酐(creatinine)倍增的時間，但降低的程度以在肥胖者最為明顯<sup>61</sup>。在患有高血壓與標的器官傷害之肥胖者，於長期使用ACE inhibitor治療再加上低劑量的spironolactone，仍可以降低血壓和白蛋白尿<sup>62</sup>。阻斷RAAS也許能在治療與肥胖相關的腎病變上扮演要角。

另外，使用活化氧化體增生接受器-γ(peroxisome proliferative-activated receptor-γ, PPAR-γ)的藥物thiazolidinediones，可改善肥胖患者的胰島素抵抗，亦能降低蛋白尿<sup>63</sup>。使用降血脂藥物statin，在一些研究上也顯示可降低蛋白尿和延緩腎臟病之惡化<sup>64,65</sup>。針對不同致病機轉的治療方式，似乎能夠提供正面的結果，但這些多屬於小型研究、短期間的觀察。減重、手術或阻斷RAAS等，對延緩腎臟傷害的效應如何，還要待更大型且長期的研究才能給我們答案。

## 結語

肥胖除了容易引起三高(高血壓、高血糖、高血脂)之外，也是慢性腎臟病和末期腎臟病的危險因子。肥胖造成腎臟傷害的可能機轉包括腎臟血行動力學的改變，RAAS的活化，發炎反應與發炎細胞激素的參與等等，其他未知的潛在機轉尚待更多的研究來發掘。針對治療方面，減重、阻斷RAAS活化、PPAR-γ活化劑或降血脂之statin，在小型的研究上均有正面的結果，但仍需大型且長期的研究來證實。總之，控制體重、預防三高的發生、嚴密地控制血壓與血糖，預防勝於治療，是防治慢性腎臟病和末期腎臟病的重要課題。

## 參考文獻

1. Lin YC, Yen LL, Chen SY, et al. Prevalence of overweight and obesity and its associated factors: findings from National Nutrition and Health Survey in Taiwan, 1993-1996. *Prev Med* 2003; 37: 233-41.
2. WHO Western Pacific Region, IASO and IOTF: The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment, Sydney, Australia, Health Communications Australia Pty. Ltd., 2000.
3. Hwang LC, Bai CH, Chen CJ. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 626-35.
4. US Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011.
5. Munkhaugen J, Lydersen S, Widerøe TE, Hallan S. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis*

- 2009; 54: 638-46.
6. Gonçalves Torres MR, Cardoso LG, de Abreu VG, Sanjuliani AF, Francischetti EA. Temporal relation between body mass index and renal function in individuals with hypertension and excess body weight. *Nutrition* 2009; 25: 914-19.
  7. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844-50.
  8. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 587-94.
  9. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 871-80.
  10. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65: 1870-6.
  11. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-8.
  12. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73: 19-33.
  13. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81: 440-7.
  14. Jennette JC, Charles L, Grubb W. Glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis associated with obesity and sleep-apnea syndrome. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 470-2.
  15. Verani RR. Obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis: pathological features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 629-34.
  16. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-509.
  17. Praga M, Hernández E, Morales E, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1790-8.
  18. 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: 58-65.
  19. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 720-7.
  20. González E, Gutiérrez E, Morales E, et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int* 2005; 68: 263-70.
  21. Praga M, Hernández E, Herrero JC, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111-8.
  22. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005; 5: 2922-8.
  23. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F817-22.
  24. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1211-7.
  25. Anderson S, Brenner BM. The role of intraglomerular pressure in the initiation and progression of renal disease. *J Hypertens Suppl* 1986; 4: S236-8.
  26. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1480-6.
  27. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625-33.
  28. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (Suppl 2): S28-38.
  29. Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, et al. Central obesity and hypertension: pathophysiologic role of renal haemodynamics and function. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 403-9.
  30. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, et al. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 733-41.
  31. Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 1063-75.
  32. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 333-8.
  33. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2985-91.
  34. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 807-25.
  35. Giacchetti G, Faloia E, Mariniello B, et al. Overexpression of the renin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. *Am J Hypertens* 2002; 15: 381-8.
  36. Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005; 45: 356-62.
  37. Xu ZG, Lanting L, Vaziri ND, et al. Upregulation of angiotensin II type 1 receptor, inflammatory mediators, and enzymes of arachidonate metabolism in obese Zucker rat kidney: reversal by angiotensin II type 1 receptor blockade. *Circulation* 2005; 111: 1962-9.
  38. Blanco S, Vaquero M, Gómez-Guerrero C, López D, Egidio J, Romero R. Potential role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on early podocyte damage in a model of type 2 diabetes mellitus, obesity, and mild hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 557-65.
  39. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc*

- Nephrol 2004; 15: 2775-91.
40. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, Sowers JR. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2816-27.
  41. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-800.
  42. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
  43. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69: 29-35.
  44. Ramkumar N, Cheung AK, Pappas LM, Roberts WL, Beddhu S. Association of obesity with inflammation in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *J Ren Nutr* 2004; 14: 201-7.
  45. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
  46. Khan SB, Cook HT, Bhargal G, Smith J, Tam FW, Pusey CD. Antibody blockade of TNF-alpha reduces inflammation and scarring in experimental crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2005; 67: 1812-20.
  47. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 2002; 168: 5817-23.
  48. Guo G, Morrissey J, McCracken R, Tolley T, Liapis H, Klahr S. Contributions of angiotensin II and tumor necrosis factor-alpha to the development of renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F777-85.
  49. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51: 3391-9.
  50. Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res* 2004; 94: 534-41.
  51. Zhang XL, Topley N, Ito T, Phillips A. Interleukin-6 regulation of transforming growth factor (TGF)-beta receptor compartmentalization and turnover enhances TGF-beta1 signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 12239-45.
  52. Wu Y, Liu Z, Xiang Z, et al. Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology* 2006; 147: 44-50.
  53. Eddy AA, Fogo AB. Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2999-3012.
  54. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
  55. Wolf G, Hamann A, Han DC, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 860-72.
  56. Briley LP, Szczech LA. Leptin and renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 54-9.
  57. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13: 1231-8.
  58. Navarro-Díaz M, Serra A, Romero R, et al. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S213-7.
  59. Alexander JW, Goodman HR, Hawver LR, Cardi MA. Improvement and stabilization of chronic kidney disease after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5: 237-41.
  60. Navaneethan SD, Yehert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1565-74.
  61. Mallamaci F, Ruggenenti P, Perna A, et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1122-8.
  62. Bomback AS, Muskala P, Bald E, Chwatko G, Nowicki M. Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage. *Clin Nephrol* 2009; 72: 449-56.
  63. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Farish S, Best JD, Proietto J. Reduction of proteinuria by rosiglitazone in non-diabetic renal disease. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13: 58-62.
  64. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 565-70.
  65. Lee TM, Lin MS, Tsai CH, Chang NC. Add-on and withdrawal effect of pravastatin on proteinuria in hypertensive patients treated with AT receptor blockers. *Kidney Int* 2005; 68: 779-87.



# Obesity and Renal Disease

Jiun-Chi Huang<sup>1</sup>, Chi-Chih Hung<sup>1</sup>, Shang-Jyh Hwang<sup>1,2</sup>, and Hung-Chun Chen<sup>1,2</sup>

*<sup>1</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Medical University Hospital;*

*<sup>2</sup>Faculty of Renal Care, College of Medicine, Kaohsiung Medical University*

Obesity is becoming a pandemic problem worldwide. Not only obesity being a major risk factor of developing hypertension, diabetes and hyperlipidemia, but also of chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (ESRD). More and more evidence supports that obesity alone could induce or exacerbate renal injury and accelerate progression of renal disease. Change of renal hemodynamics, activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), inflammation, cytokines and leptin play important roles in mechanisms of obesity-induced renal injury. Treatment with weight reduction, bariatric surgery, RAAS blockade, and lipid-lowering agents could possibly alleviate renal injury. In summary, control body weight, blood pressure and sugar are essential to decrease the burden of CKD and ESRD. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 98-105)