

PARAGH GYÖRGY DR., JUHÁSZ IMRE DR., FÜLÖP PÉTER DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

# ELHÍZÁS ÉS VESEBETEGSÉG

**KORUNK EPIDÉMIÁJA, AZ ELHÍZÁS A VESE MŰKÖDÉSÉT IS KÁROSAN BEFOLYÁSOLJA: A TESTTÖMEGINDEX EMELKEDÉSÉVEL PÁRHUZAMOSAN NŐ A VESEELÉGTELENSÉG KIALAKULÁSÁNAK RIZIKÓJA. A MIKROSZKÓPOSAN MEGFIGYELHETŐ FOKÁLIS SZEGMENTÁLIS GLOMERULOSCLEROSIS MÖGÖTT SZÁMOS MOLEKULÁRIS MECHANIZMUS BÚJIK MEG, ÍGY A HYPERINSULINAEMIA ÉS GLOMERULÁRIS HIPERTRÓFIA MELLETT A RENIN-ANGIOTENZIN-RENDSZER FOKOZOTT AKTIVITÁSA, AZ INTRAGLOMERULÁRIS LIPIDTARTALOM EMELKEDÉSE, GYULLADÁSOS SEJTAKTIVÁCIÓ, ILLETVE KEDVEZŐTLEN ADIPOKINPROFIL KIALAKULÁSA FIGYELHETŐ MEG. A SZERZŐK JELEN MUNKÁJUKBAN ÁTTEKINTIK A FENTI FOLYAMATOKAT ÉS FELHÍVJÁK A FIGYELMET AZ EGÉSZSÉGES ÉTKEZÉSRE ÉS A RENDSZERES FIZIKAI AKTIVITÁSRA.**

**Kulcsszavak: elhízás, vesebetegség, hyperinsulinaemia, adipokinek**

**OBESITY AND KIDNEY DISEASES. THE EPIDEMIC OF OUR DAYS, OBESITY IMPAIRS KIDNEY FUNCTION, TOO: THE RISK OF KIDNEY FAILURE RAISES PARALLELLY WITH INCREASING BODY MASS INDEX. SEVERAL MOLECULAR MECHANISMS EXIST BEHIND THE MICROSCOPICALLY PROMINENT FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS; I.E. HYPERINSULINEMIA, GLOMERULAR HYPERTROPHY, INCREASED ACTIVITY OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, INCREASED INTRAGLOMERULAR LIPID CONTENT, INFLAMMATORY CELL ACTIVATION AND UNFAVORABLE ADIPOKINE PROFILE. THE AUTHORS REVIEW THESE MECHANISMS AND HIGHLIGHT THE IMPORTANCE OF HEALTHY DIET AND REGULAR PHYSICAL ACTIVITY.**

**Keywords: obesity, kidney disease, hyperinsulinemia, adipokines**

A civilizációs fejlődés tette lehetővé, hogy a fejlett országokban megszűnjön az élelmiszerhiány, sőt élelmiszertöbblet alakuljon ki. Ennek eredményeként fokozódik a lakosság energiadús ételfogyasztása és ezzel párhuzamosan – a motorizáció elterjedése miatt – csökken a fizikai aktivitás és az energialeadás. Napi 100 kcal különbség a felvétel és a leadás között az előbbi javára már fokozatos súlygyarapodást eredményez (1, 2). Az így kialakult életmódbeli szokások generációkon keresztül rögződnek, ezzel is magyarázható az, hogy a szülők tápláltsági állapota meghatározza a gyermekek súlyát és fokozatosan nő a gyermek, illetve a jövő generációjának testsúlya (3, 4).

Az előbbieket eredményeként az elhízás világszerte járványos méreteket ölt: az amerikai lakosság 65%-a túlsúlyos, illetve minden harmadik felnőtt elhí-

zott; az Egyesült Királyságban minden negyedik felnőtt és minden hatodik gyermek elhízott (1, 2, 6). Az elmúlt évtizedekben végzett vizsgálatok alapján Magyarországon a férfiak 58%-a, a nők 61,7%-a túlsúlyos, míg a férfiak 9%-a, a nők 15%-a súlyosan elhízott (7). *Halmy* és *munkatársai* húszezer belügyi dolgozón végzett vizsgálata alapján a vizsgált egyének 40%-a túlsúlyosnak, 20%-a elhízottnak bizonyult (8). Ezek az adatok is azt mutatják, hogy hazánkban is komoly problémát jelent a túlsúly és az elhízás, amelyek jelentős mértékben járulhatnak hozzá a hazai kedvezőtlen morbiditási és mortalitási mutatókhoz.

Az elhízásnak a kardiovaszkuláris, mozgásszervi és légzőrendszerre, valamint az anyagcsere és a daganatképződésre gyakorolt hatása jól ismert (1. ábra). A korábbi években kevésbé került előtérbe az elhízás vesebetegségekre gyakorolt hatása.

## AZ OBESITAS ÉS A VESEKÁROSODÁS KÖZÖTTI KAPCSOLAT KORÁBBI BIZONYÍTÉKAI

Svédországban végzett vizsgálatokban azt találták, hogy 25 kg/m<sup>2</sup> feletti testtömegindex (BMI) esetén háromszoros volt a krónikus veseelégtelenség rizikója az ennél alacsonyabb testtömegindexű egyénekhez képest (9). Egy másik vizsgálatban pozitív összefüggést találtak a BMI és az IgA glomerulonephritis progressziója között (10). *Cirillo* és *Tosawa* vizsgálatai arra hívták fel a figyelmet, hogy nem-hipertóniás, nem-cukorbeteg populációban az obesitas károsítja a vesét (11, 12). A Framingham offspring cohort tanulmányban a BMI pozitív összefüggést mutatott az ötödik, vagy alacsonyabb percentilisbe tartozó GFR-rel (13). Az Amerikai Egyesült Államokban (14) és Japánban (15) végzett vizsgálat alap-

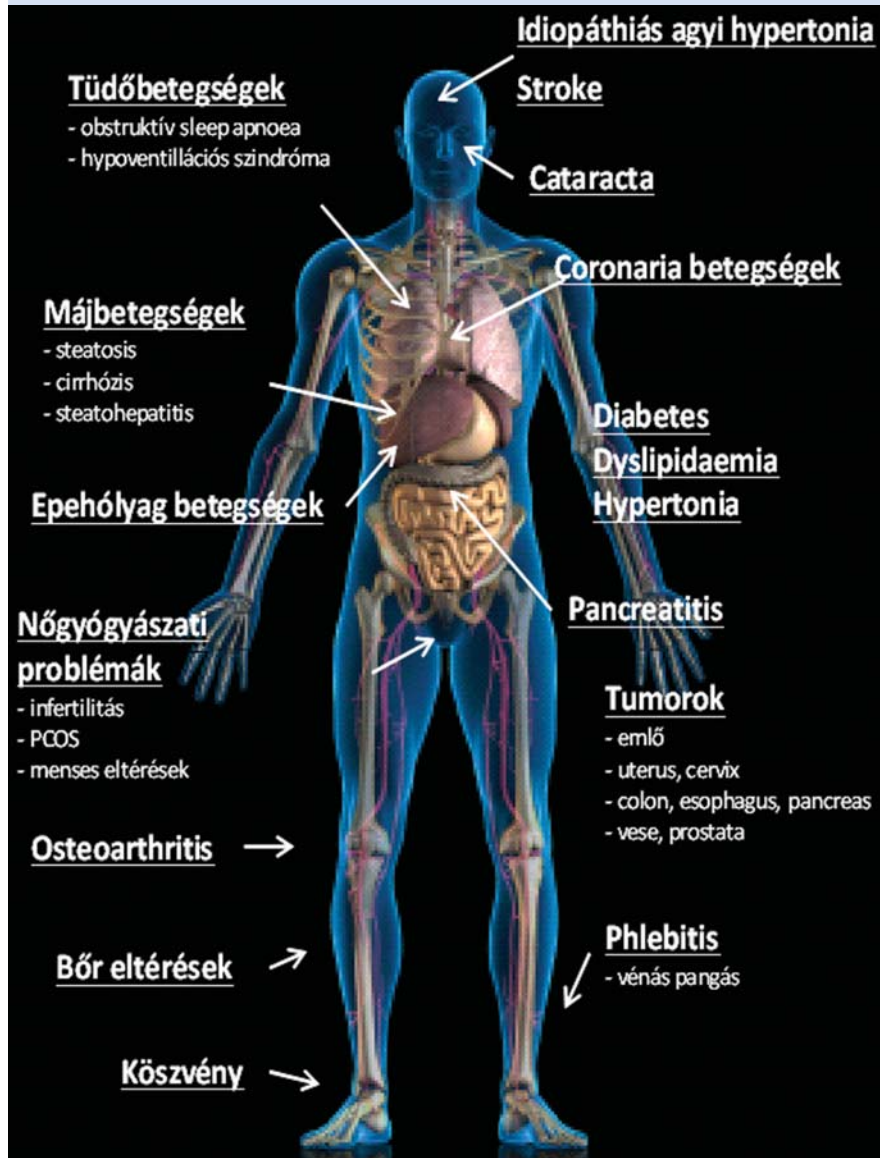
ján azt találták, hogy a BMI és a végstádiumú vesebetegség rizikója között pozitív összefüggés volt. Más tanulmányok azt mutatták, hogy az obesitas férfiaknál 15%-ban, nőknél 11%-ban felelt a krónikus vesebetegségek kialakulásáért (16).

### AZ ELHÍZÁS VESEFUNKCIÓRA GYAKOROLT HATÁSA

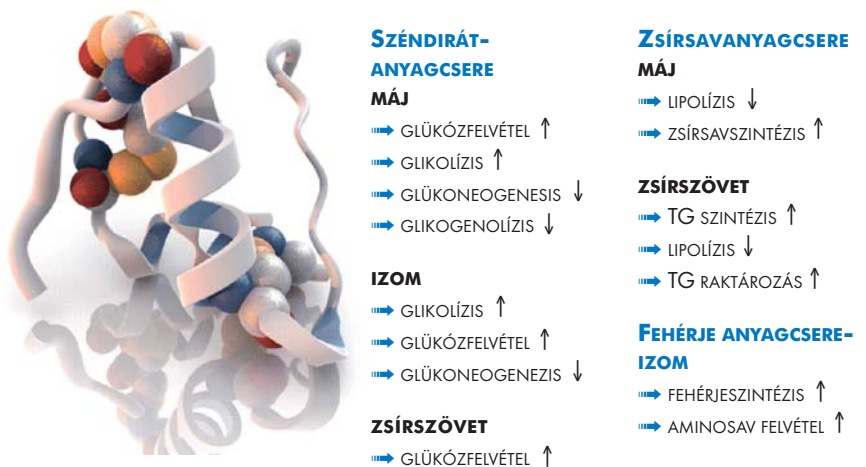
Jól ismert az, hogy az elhízás inzulinrezisztenciával és nagyon gyakran 2-es típusú cukorbetegséggel jár (17). Obesitasban az izom, a zsírszövet és a máj sejtjeinek az anyagcseréje károsodik, a sejtek a GLUT4-en (glükóz transzporter-4-en) keresztüli glükózfelvetele károsodik, ennek következtében a vércukorszint emelkedik. A hyperglykaemia hatására hyperinsulinaemia alakul ki, ugyanakkor a zsírsejtekből fokozódik a szabadzsírsav-felszabadulás (2. ábra). A hyperinsulinaemia szerepet játszik a vaszkuláris károsodásban is, azáltal, hogy fokozza a simaizomsejtek proliferációját (18).

Kreisberg és munkatársai azt találták, hogy inzulin jelenlétében a glomeruláris mesangiális sejtek kontraktilitása fokozódik angiotenzin-II hatására, ezzel igazolták a kapcsolatot az inzulin és az angiotenzin-II által mediált károsodás között (19). Kísérletesen kiváltott diabéteszben pedig csak azon állatokban fejlődött ki nephropathia, amelyekben nem volt megfelelő a glikémiás kontroll és azokban, amelyeket inzulinnal kezeltek (20). Zatz és Brenner azt észlelte, hogy az inzulinhiányos állatokhoz képest az inzulinnal kezelt diabéteszes patkányokban nőtt az intraglomeruláris nyomás, amelyet az ACE-gátló alkalmazása kivédett, és ezzel megakadályozta a glomeruláris károsodást (21). Ambrass és munkatársai mesangiális sejt-kultúrát inzulinnal kezelve azt mutatták ki, hogy az inzulin fokozza az extracelluláris mátrix képződését (22, 23). Más tanulmányokban azt találták, hogy az inzulinnal kezelt egészséges patkányoknál glomeruláris hipertrófia, intersticiális kollagénexpresszió-fokozódás és glomerulosclerosis fejlődött ki (20). Cusumano és munkatársai főemlősökön bizonyította a hyperinsulinaemia és a glomeruláris hipertrófia közötti kapcsolatot még a diabétesz kifejlődése előtt (24). Ezek az adatok arra utalnak, hogy az inzulin direkt glomeruláris ha-

1. ÁBRA: AZ ELHÍZÁS SZÖVŐDMÉNYEI



2. ÁBRA: AZ INZULIN HATÁSAI AZ ANYAGCSERÉRE



tásának eredményeként olyan metabolikus változások következnek be, amelyek a vese strukturális és funkcionális módosulását eredményezik, így elősegíthetik a vesekárosodást.

A hyperinsulinaemia módosítja a vesenátrium visszaszívó képességét, ennek eredményeként fokozódik a szervezet teljes nátriumtartalma és volumenretenció jön létre. A szervezet nátrium- és

vízretenciója mellett megfigyelhető az egyes sejtek nátriumtranszport folyamatainak módosulása, amelynek következtében intracelluláris nátriumfelhalmozódás következik be. Ez fokozza a  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  cserét, így növekszik az intracelluláris kalciumszint. Az ilyen sejtek érzékenysége az elhízásban fokozottan termelődő angiotenzin-II és noradrenalin iránt kifejezett, amely folyamatok együttesen hipertóniához és a vese hemodinamikájának megváltozásához vezetnek (25) (3. ábra).

Obesitasban az efferens arteriolák szűkülete miatt a glomeruláris kapilláris nyomás, a filtrációs frakció és az intraglomeruláris nyomás fokozódik, ami szoros lineáris kapcsolatot mutat a szisztémás vérnyomással. Állatkísérletes tanulmányok bizonyítják azt, hogy a magas intraglomeruláris nyomás rontja a glomeruláris permeabilitást, amelynek következtében fokozódik a vizeletben az albuminkiválasztás és proteinuria jön létre (26).

Obesitasban a renin–angiotenzin-rendszer fokozott aktivációja figyelhető meg, amelyhez a hemodinamikai változásokon kívül a zsírsejtekből származó prohormonok is hozzájárulhatnak; ugyanakkor a testsúlycsökkenés jelentős mértékben redukálja a renin–angiotenzin-rendszer aktivitását (27, 28). Az intraglomeruláris nyomás fokozódása miatt kialakuló proteinuria aktiválja a tubuláris sejteket és proinflammatorikus vazoaktív citokinek szaporodnak fel. A proximális tubulusok apikális membránján komplement aktiváció következik be, ami kulcsszerepet játszhat az intersticiális hegesedésben, a nephronok fokozatos elvesztésében és a GFR csökkenésben (29). A fentiekén kívül az elhízásban megfigyelhető emelkedett szabadzsírsav- és inzulinszint hatására növekszik a máj endogén lipidszintézise és csökken a triglicerid lebontásáért felelős lipoprotein lipáz aktivitása. Ennek eredményeként hypertriglyceridaemia, HDL-szint csökkenés és a koleszterinszint mérsékelt emelkedése figyelhető meg. Korábbi vizsgálatok azt igazolták, hogy a keringő vér koleszterin és triglicerid tartalmának növekedése az intraglomeruláris lipidtartalom emelkedését váltja ki, amelynek hatására fokozódik a makrofágok beáramlása a glomerulusba. Ezek a makrofágok aktiválódnak, citokineket termelnek és

fokozzák a mesangiális sejtproliferációt, a mesangiális mátrix képződését. Az obesitasban észlelhető szabadzsírsav-szint fokozódás endothel-diszfunkciót és a reaktív oxigén gyökök fokozott termelődését váltja ki, valamint a szimpatikus tónus fokozódását létrehozva növeli a vérnyomást (30, 31). Magas zsírtartalmú táplálékkal etetett egerekben szignifikáns vesekárosodás jött létre, amit a triglicerid és a koleszterin glomeruláris és tubulointersticiális sejtekben való felhalmozódása kísért, szignifikánsan nőtt az intracelluláris lipidszintézisben kulcsszerepet játszó sterol regulatory element-binding proteinek (SREBP-1 és SREBP-2) expressziója, valamint az acetyl-Co-karboxiláz, zsírsav szintetáz, plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1), a 4-es típusú kollagén és a fibronectin expressziója is. Ezzel párhuzamosan fokozódott a glomerulosclerosis és proteinuria (32, 33).

A fenti adatok azt mutatják, hogy a zsírok közvetve és közvetlenül is módosítják a glomeruláris sejtek működését, a mesangiális mátrix képződését és ezáltal hozzájárulnak a vesekárosodás folyamatához.

### ENDOKRIN FUNKCIÓ

Mint ismert, a zsírszövet nemcsak passzív energiaraktározó szövet, hanem aktív endokrin szerv is. Nagy mennyiségben termel citokineket, hormonokat (összefoglaló nevükön: adipokineket), amelyek jelentős mértékben befolyásolják a célsejtek működését. Ilyen adiponektin pl. a leptin, adiponektin, rezisztin, angiotenzin, interleukin- (IL)-6, tumor nekrosis faktor- (TNF)- $\alpha$ , monocyta chemoattractans protein- (MCP)-1, PAI-1, inzulinszerű növekedési faktor- (IGF)-1, transzformáló növekedési faktor- (TGF)- $\beta$ .

A zsírsejtek által termelt leptin szerkezete az IL-2-éhez hasonlít. A leptinreceptort a vese expresszálja, működése közvetlenül hatást gyakorol a vese struktúrájára és funkciójára. A rekombináns leptin fokozta a glomeruláris endothelsejtek proliferációját, növeli a TGF- $\beta$ 1 mRNS expresszióját és termelését. Más tanulmányban patkányoknak iv. adott leptin szignifikánsan növelte a IV-es típusú kollagén termelődését, fokozta a proteinuria súlyosságát és a glomerulosclerosis mérté-

### 3. ÁBRA: AZ INZULIN EGYÉB HATÁSAI

#### AZ INZULIN SZÉNHYDRÁT, ZSÍR- ÉS FEHÉRJE ANYAGCSERÉN KÍVÜLI HATÁSAI

1. VESE NÁTRIUM REABSORBCIÓ  $\uparrow$
2. TELJESTEST  $\text{Na}^+$  TARTALOM  $\uparrow$
3. MINDEN SEJTMEMBRÁNBAN A  $\text{Na}^+$  TRANSPORT MECHANIZMUSOKAT AKTIVÁLJA
4. INTRACELLULÁRIS  $\text{Na}^+$  ÉS  $\text{Ca}^{++}$  CC  $\uparrow$
- 5.ÉR SIMAIZOMSEJTEK A II ÉS NA IRÁNTI ÉRZÉKENYSÉGE  $\uparrow$
6. STIMULÁLJA A SZIMPATIKUS IDEGRENDSZERT

két, valamint stimulálta a mesangiális sejtek glükózfelvételét és a TGF- $\beta$ 2 receptor expresszióját (34). A leptin ezen vizsgálatok alapján szerepet játszhat a fokális szegmentális glomerulosclerosis kialakulásában.

Az IL-6 az endotheliális és vaszkuláris simaizomsejtekben fokozza az adhéziós molekulák expresszióját, aktiválja a renin–angiotenzin-rendszert, illetve TGF- $\beta$ -1 receptoron keresztüli jelátvitelt, amelyek sejtkárosodást, renális fibrosist váltanak ki (35, 36). Elhízásban a TNF- $\alpha$  nemcsak a zsírsejtekből, hanem a zsírszövetet infiltráló makrofágokból is jelentős mértékben szekretálódik. A zsírszövetben hozzájárul az inzulinrezisztencia kialakulásához, mivel károsítja a inzulinreceptoron keresztül megvalósuló jelátvitelt; emellett proinflammatorikus hatású számos vesekárosodással járó kórképben. Az egyéb adipokinek közül az MCP-1, a PAI-1, a rezisztin, az adiposzin és a proinflammatorikus citokinek direkt vagy indirekt módon befolyásolják a vese struktúráját és funkcióját (37).

A szintén zsírsejtek által termelt adiponektin javítja az inzulinérzékenységet, emellett csökkenti a gyulladást és antiatherogén hatást fejt ki. Elhízásban azonban jelentős mértékben csökken az adiponektin termelés (38–40). Krónikus veseelégtelenségben azonban az adiponektin szerepe nem egyértelmű: Becker és munkatársai vizsgálatai alapján az alacsony adiponektinszint enyhe vagy közepes súlyos vesebetegségben a kardiovaszkuláris események fokozott kockázatával korrelált (41), ugyanakkor Menon és munkatársai III-as és IV-es stádiumú krónikus vesebetegségben szenvedőkben a kardiovaszkuláris mortalitást paradox módon magasabbnak találták azon egyéneknél, akiknek az adiponektin szintje magasabb volt (42).

A fenti adatok arra utalnak, hogy elhízásban a citokin-egyensúly megváltozása olyan irányú, ami a vesekárosodás irányában hat. Emellett a test zsírtartalmának növekedése, különösen az abdominális zsírszövet felhalmozódása az intraabdominális nyomás fokozódását eredményezi, amelynek következtében a vesevénák kompressziója alakulhat ki, ennek eredményeként nő a renális vénás nyomás és csökken a vénás elfolyás (43).

Az obesitas kialakulásában jelentős szerepe lehet a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorok (PPAR-ok) aktivitásának megváltozása. A PPAR-ok szerepét játszanak a zsírsav-anyagcserében az inzulinérzékenység kialakításában, módosítva ezzel a habossejt-képződést és a makrofág-aktivációt, emellett direkt hatást fejtenek ki a mesangiális mátrix szintézisére, illetve megelőzik vagy visszafordítják a diabéteszes glomerulosclerosis kialakulását (44–46); az előbb említett folyamatok azonban csak megfelelő számú nephron mellett észlelhetők obesitasban.

Felmerül a kérdés, hogy csökkent vesetömeg esetén (pl. kongenitális anomália vagy veseeltávolítás, korábbi vesekárosodás miatt) milyen hatást fejt ki az obesitas. Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy csökkent vesetömeggel rendelkező egyéneknél az elhízás vesekárosító hatása kifejezettebb. *Praga* és *munkatársai* vizsgálati alapján egyoldali veseagenesia esetén és/vagy egyoldali veseeltávolítást követően a proteinuria és a veseelégtelenség kifejlődésében a BMI az egyik legfontosabb rizikófaktor, a testsúly csökkentése pedig mérsekli a proteinuriát krónikus nephropathiában (27). Egyoldali vese esetén a megmaradt nephronok hipertrófiája kompenzálja a kisebb nephrontömeget és a vesefunkciót. A kompenzatorikus hipertrófia adaptív folyamatnak tekinthető; a hipertrófia eredményeként intraglomeruláris hipertenzió alakul ki, ami az előbb említett módon fokozza az albuminürítést és következményes vesekárosodást (47–49).

## KÖVETKEZTETÉS

Nemzetközi tanulmányok is alátámasztják, hogy a krónikus vesebetegség, valamint végstádiumú veseelégtelenség világszerte egyre nagyobb méreteket ölt (50–53). Ezek az adatok is arra utalnak, hogy az életmódbeli változtatás, így az energiában gazdag ételek kerülése, valamint a kalóriaszegény, rostús étkezés, a zöldség- és gyümölcsfogyasztás előtérbe helyezése, illetve a rendszeres fizikai aktivitás segítségével fenntartott normál testsúly önmagában is fontos tényező lehet a vesebetegség kialakulásának megelőzésében és a vesebetegség progressziójának megakadályozásában.

*Köszönetnyilvánítás*

*A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0024 számú projekt támogatta.*

*A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.*

## IRODALOM

- Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, et al. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science* 2003; 299 (5608): 853–855.
- Seeley RJ, Woods SC. Monitoring of stored and available fuel by the CNS: implications for obesity. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4 (11): 901–909.
- Holemans K, Aerts L, Van Assche FA. Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development. *J Physiol* 2003; 547(Pt 1): 11–20.
- Barker DJ. The fetal origins of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 130 (4 Pt 1): 322–324.
- Marx J. Cellular warriors at the battle of the bulge. *Science* 2003; 299 (5608): 846–849.
- The National Health Service Information Centre, Lifestyles Statistics. Statistics on obesity, physical activity, and diet: England, 2010. Available at: [http://www.ic.nhs.uk/webfiles/publications/opad10/Statistics\\_on\\_Obesity\\_Physical\\_Activity\\_and\\_Diet\\_Eng-land\\_2010.pdf](http://www.ic.nhs.uk/webfiles/publications/opad10/Statistics_on_Obesity_Physical_Activity_and_Diet_Eng-land_2010.pdf). 2010.
- Bíró G. First Hungarian Representative Nutrition Survey 1985–1988, Results. OTH, NEVI, OETI Budapest 1992; 1:2.
- Halmy L, Simonyi G, Csatai T, et al. Hungarian Policeman Study on the prevalence of obesity. *Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2003; 27 (Suppl 1): 132.
- Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (6): 1695–1702.
- 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 (4): 720–727.
- Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M, et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med* 1998; 158 (17): 1933–1939.
- Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62 (3): 956–962.
- Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291 (7): 844–850.
- Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144 (1): 21–28.
- Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65 (5): 1870–1876.
- <http://www.sciencedaily.com/releases/2006/05/060513122553.htm>. <http://www.sciencedaily.com/releases/2006/05/060513122553.htm>. 2006.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14 (3): 173–194.
- Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1975; 36 (2): 319–327.
- Kreisberg JJ. Insulin requirement for contraction of cultured rat glomerular mesangial cells in response to angiotensin II: possible role for insulin in modulating glomerular hemodynamics. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79 (13): 4190–4192.
- Abrass CK, Raugi GJ, Gabourel LS, et al. Insulin and insulin-like growth factor I binding to cultured rat glomerular mesangial cells. *Endocrinology* 1988; 123 (5): 2432–2439.
- Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77 (6): 1925–1930.
- Abrass CK, Spicer D, Raugi GJ. Insulin induces a change in extracellular matrix glycoproteins synthesized by rat mesangial cells in culture. *Kidney Int* 1994; 46 (3): 613–620.
- Abrass CK, Spicer D, Raugi GJ. Induction of nodular sclerosis by insulin in rat mesangial cells in vitro: studies of

- collagen. *Kidney Int* 1995; 47 (1): 25–37.
24. Cusumano AM, Bodkin NL, Hansen BC, et al. Glomerular hypertrophy is associated with hyperinsulinemia and precedes overt diabetes in aging rhesus monkeys. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (5): 1075–1085.
  25. Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991; 14 (3): 220–232.
  26. Hoelscher D, Bakris G. Antihypertensive therapy and progression of diabetic renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (Suppl 1): S34–S38.
  27. Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15 (5): 481–486.
  28. Oliverio MI, Coffman TM. Angiotensin-II-receptors: new targets for antihypertensive therapy. *Clin Cardiol* 1997; 20 (1): 3–6.
  29. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001; 44 (11): 1957–1972.
  30. Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, et al. Intravenous intralipid-induced blood pressure elevation and endothelial dysfunction in obese African-Americans with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (2): 609–614.
  31. Wassink AM, Olijhoek JK, Visseren FL. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur J Clin Invest* 2007; 37 (1): 8–17.
  32. Cao J, Inoue K, Sodhi K, et al. High-fat diet exacerbates renal dysfunction in SHR: reversal by induction of HO-1-adiponectin axis. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20 (5): 945–953.
  33. Hao J, Liu SX, Wei JY, et al. High fat diet induced the expression of SREBP-1, TGF-beta1 and alpha-SMA in renal tubular cells and extracellular matrix accumulation in Wistar rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2010; 26 (3): 307–311.
  34. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 175–183.
  35. Samuelsson AM, Alexanderson C, Molne J, et al. Prenatal exposure to interleukin-6 results in hypertension and alterations in the renin-angiotensin system of the rat. *J Physiol* 2006; 575 (Pt 3): 855–867.
  36. 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 (13): 12239–12245.
  37. Zheng F, Wen X, Li X, et al. Synergistic effect of monocyte chemotactic protein-1 and aristolochic acid I on transdifferentiation of human tubular epithelial cells in vitro. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2000; 39 (12): 831–834.
  38. Selthofer-Relatic K, Divkovic D, Radic R, et al. Overweight – early stage of „adipokines related cardiovascular diseases“: leptin and adiponectin relation to anthropometric parameters. *Med Glas Ljek komore Zenicko -dobojska kantona* 2012; 9 (2): 198–203.
  39. Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Protective role of adiponectin in cardiovascular disease. *Curr Med Chem* 2012.
  40. Xita N, Tsatsoulis A. Adiponectin in diabetes mellitus. *Curr Med Chem* 2012.
  41. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (4): 1091–1098.
  42. Menon V, Li L, Wang X, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (9): 2599–2606.
  43. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma* 1999; 47 (6): 1000–1003.
  44. Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60 (1): 14–30.
  45. Baylis C, Atzpodien EA, Freshour G, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (gamma) agonist provides superior renal protection versus angiotensin-converting enzyme inhibition in a rat model of type 2 diabetes with obesity. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307 (3): 854–860.
  46. McCarthy KJ, Routh RE, Shaw W, et al. Troglitazone halts diabetic glomerulosclerosis by blockade of mesangial expansion. *Kidney Int* 2000; 58 (6): 2341–2350.
  47. Nagasu H, Satoh M, Kidokoro K, et al. Endothelial dysfunction promotes the transition from compensatory renal hypertrophy to kidney injury after unilateral nephrectomy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302 (11): F1402–F1408.
  48. Gava AL, Freitas FP, Balarini CM, et al. Effects of 5/6 nephrectomy on renal function and blood pressure in mice. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2012; 4 (3): 167–173.
  49. Douglas-Denton RN, McNamara BJ, Hoy WE, et al. Does nephron number matter in the development of kidney disease? *Ethn Dis* 2006; 16 (2 Suppl 2): S2–S5.
  50. Alebiosu CO, Ayodele OE. The global burden of chronic kidney disease and the way forward. *Ethn Dis* 2005; 15 (3): 418–423.
  51. Bommer J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 11): 8–12.
  52. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117.
  53. Stevens LA, Li S, Wang C, et al. Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (3 Suppl 2): S23–S33.