

• 肾脏疾病专栏 •

肥胖相关性肾病的研究进展

黄莉吉 谢绍锋 刘超

【摘要】 随着肥胖成为流行性疾病,肥胖相关性肾病(ORG)的发生率明显升高。ORG 的发生与胰岛素抵抗、高瘦素血症、脂代谢异常、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活和氧化应激等因素密切相关。生活方式改变、减轻体重、使用改善胰岛素抵抗药物、抑制 RAAS 活性药物以及选择性抗炎药物等有助于延缓 ORG 进展。

【关键词】 肥胖相关性肾病;肥胖;慢性肾脏疾病

Obesity-related glomerulopathy Huang Liji*, Xie Shaofeng, Liu Chao. *Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China
Corresponding author: Xie Shaofeng, Email: xiesf3562@sina.com

【Abstract】 With the epidemic of obesity, the incidence of obesity-related glomerulopathy (ORG) has increased significantly. The pathogenetic mechanisms of ORG include: insulin resistance, hyperleptinemia, lipid metabolic disorders, activation of renin angiotensin aldosterone system (RAAS), oxidative stress and so on. Lifestyle modification, weight loss, drug therapy of insulin resistance, RAAS blockade and selective anti-inflammatory drugs may be beneficial to ameliorate the progression of ORG.

【Key words】 Obesity-related glomerulopathy; Obesity; Chronic kidney diseases

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 180-182)

目前,肥胖的流行趋势日益严峻,已经成为各国公共卫生的新挑战。肥胖不仅是心血管疾病、肌肉骨骼疾病、糖尿病及肿瘤的高危因素,还可导致肾脏损害^[1]。由肥胖引起的肾脏损害统称为肥胖相关性肾病(ORG)。近年来,ORG 的患病率显著增加,对其发病机制的研究更加深入。研究证实,减轻体重、使用改善胰岛素抵抗(IR)药物以及抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性药物可以有效延缓 ORG 的肾损害进展,而一些新的治疗措施,如减重手术、选择性抗炎药物的作用正受到重视。

1 ORG 的流行病学

白蛋白尿是慢性肾脏疾病特征性的临床表现,且与肾脏病理损害之间存在关联。肥胖人群中白蛋白尿发生率具有种族差异。英国流行病学数据表明,体重指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖人群有 27.2% 合并白蛋白尿^[2]。一项葡萄牙研究结果表明,肥胖是慢性

肾脏疾病(CKD)发病的独立危险因素,肥胖者中 CKD 患病率为 33.7%,高于多数欧洲国家^[3]。中国的一项研究显示,腹型肥胖人群微量白蛋白尿发生率为 9%^[4]。在肥胖人群中进行肾组织活检确诊 ORG 的研究较少。中国学者回顾性分析了 2002—2006 年共 10 093 例肾组织活检资料,ORG 的发生率在 5 年间由 0.62% 上升至 1.00%^[5]。

2 ORG 的诊断

目前,ORG 尚缺乏统一的诊断标准,主要依据临床表现及病理特征进行确诊。首先,患者符合肥胖的诊断条件;其次,需要具有肾脏损害的临床表现:早期肾小球滤过率(GFR)增加,出现微量白蛋白尿,逐渐出现显性白蛋白尿,乃至大量白蛋白尿、高血压,晚期可出现肾功能不全,但肾功能损害进展缓慢;肾组织学表现为肾小球体积明显增大,可表现为单纯肾小球肥大,也可表现为局灶节段性肾小球硬化伴肾小球肥大;并需排除引起肾小球硬化和(或)肾小球肥大的其他肾小球疾病如糖尿病肾病、高血压肾硬化、特发性局灶节段性肾小球硬化等疾病^[6-7]。

3 ORG 的发病机制

3.1 IR 肥胖者常伴有高胰岛素血症和 IR。长期高胰岛素血症通过多种机制引起肾小球内高压、高

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.03.010

基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK2011867);江苏省中医药局科技项目(LZ11047)

作者单位:210029 南京中医药大学附属医院内分泌科(黄莉吉);
210028 南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科(谢绍锋,刘超)

通信作者:谢绍锋,Email: xiesf3562@sina.com

灌注及高滤过,最终导致肾小球硬化。胰岛素通过刺激多种细胞因子,如胰岛素样生长因子(IGF)合成,促进肾小球肥大;通过上调转化生长因子- β 、I 型、IV 型胶原及纤维蛋白 mRNA 表达,促进肾小球硬化;通过刺激内皮细胞纤溶酶原激活物抑制因子-1 的产生,导致血液高凝状态,加重血管病变;通过刺激肝脏合成脂蛋白,导致高脂血症,参与肾损伤过程。另外,胰岛素还能增加肾小管对尿酸的重吸收,导致高尿酸血症而加重肾脏损害。长期的 IR 还能够激活交感神经系统、增加远端小管钠离子的重吸收以及诱发血管平滑肌细胞肥大,导致高血压的发生^[8-9]。

3.2 高瘦素血症 瘦素是脂肪细胞分泌的一种蛋白质激素,在调节体内脂肪含量、能量代谢平衡中发挥重要作用。正常肾小球内皮细胞有少量高亲和力和型瘦素受体的表达。肥胖者血清瘦素水平明显升高,并与脂肪组织数量相平行。研究证实,瘦素可刺激肾小球内皮细胞增殖,增加肾小球内转化生长因子- β 1 表达及 IV 型胶原 mRNA 水平,并通过旁分泌机制导致肾小球系膜细胞增生^[10-11]。另外,瘦素还能诱导肾小球内皮细胞的氧化应激,增加局部氧自由基,从而刺激肾小球系膜细胞、小管间质细胞和基质成分的增生,导致肾小球硬化和蛋白尿。

3.3 脂代谢异常 肥胖者通常伴有脂代谢异常,以甘油三酯和低密度脂蛋白(LDL)-胆固醇升高,高密度脂蛋白-胆固醇降低为特征。高脂血症通过作用于肾小球系膜细胞表面的 LDL 受体,增加巨噬细胞趋化因子的释放和细胞外基质的产生。另外,巨噬细胞释放经活化氧分子氧化的 LDL,后者被巨噬细胞和系膜细胞吞噬后,转化为泡沫细胞。泡沫细胞可释放多种炎症因子,促进系膜基质的增生,参与肾小球硬化的发生。同时,LDL 和氧化的 LDL 通过影响肾脏局部前列腺素和血栓素的动态平衡,使肾小球血流动力学发生改变,导致 GFR 及血管通透性增加,促进肾小球硬化的发生。此外,脂质对肾小球足突细胞有直接的毒性作用^[12]。

3.4 RAAS 活化 RAAS 的过度活化是肥胖者的特征之一。肥胖时髓袢重吸收钠增加是 RAAS 活化的重要原因。此外,高瘦素水平、高胰岛素血症、交感神经系统激活均可以活化 RAAS,导致血管紧张素 II (Ang II)产生增加^[13-14]。Ang II 通过与肾小球内 Ang II 1 型受体结合,调节水钠平衡及血压。肥胖者 Ang II 长期过表达,除增加肾灌注外,还能诱导炎症反应,加重肾脏病理改变,导致蛋白尿进展。

3.5 氧化应激 正常情况下,机体氧化和抗氧化防御体系处于动态平衡。肥胖时,NADPH 氧化酶氧化途径被激活,导致大量活性氧簇产生,体内氧化应激水平明显升高。研究认为,氧化应激在包括 ORG 在内的各种并发症中起重要作用。给予 Zucker 肥胖鼠高脂饮食饲养后,肾组织活性氧簇、NADPH 氧化酶、肿瘤坏死因子- α 、核因子- κ B 和尿蛋白排泄率均显著增加,而氧自由基清除剂四甲基吡啶和核因子- κ B 阻滞剂二巯代氨基甲酸吡咯烷能够降低上述产物的增加^[15]。脂联素基因敲除小鼠尿液过氧化氢水平显著升高,给予脂联素或甲酰胺治疗可显著改善这种变化^[16]。氧化应激介导 ORG 的发生是多因素的,包括炎症因子、脂质氧化等,具体机制仍需进一步研究。

4 ORG 的治疗

ORG 的治疗应采取综合性措施,包括生活方式改变(限制盐摄入、低热卡饮食、规律有氧运动、戒烟)、减轻体重、纠正 IR、抑制 RAAS 活性和纠正代谢紊乱等。

4.1 减轻体重 减轻体重是治疗 ORG 最有效的措施。单纯通过生活方式干预减轻体重能够使 ORG 患者尿蛋白排泄率降低 35%~51.33%,同时伴甘油三酯、尿酸以及血压水平显著下降^[17]。Giordani 等^[18]报道,短期限食治疗能够显著改善重度肥胖合并糖尿病患者 GFR 水平。近年来,减重手术已被认为是治疗肥胖最有效、最持久的方法。研究发现,重度肥胖者经减重手术治疗后,体重指数、GFR、肾血流量以及蛋白尿均显著下降^[19]。Hou 等^[20]研究发现,严重肥胖者存在肾功能异常,减重手术 12 个月后其 GFR 明显改善。

4.2 改善 IR 二甲双胍可通过 AMP 活化蛋白激酶的介导,诱导脂肪酸的氧化,从而减少脂肪的合成,增加周围组织葡萄糖的吸收,使肌肉组织无氧酵解和葡萄糖利用率增加。二甲双胍同时抑制肝糖异生和输出,改善胰岛素敏感性和糖代谢,还有降低血脂及抑制食欲、减轻体重的作用^[21]。杨小娟等^[22]发现,二甲双胍通过降低代谢综合征伴肾脏损害患者体重,改善 IR,显著降低尿蛋白水平。

4.3 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB) ACEI 或 ARB 通过抑制 RAAS 激活,降低肾小球高灌注,减少蛋白尿,还可改善 IR 而不影响脂代谢,延缓肾脏病变的进展^[14]。研究发现,ACEI 类药物卡托普利能够显著降低 ORG 患者尿蛋白排泄水平^[23]。另外,ARB 类药物

奥美沙坦可显著降低 ORG 患者高血压、肾小球高灌注及 24 h 尿蛋白水平,延缓 CKD 的进展^[24]。

4.4 其他 一项荟萃分析表明,他汀类降脂药物阿托伐他汀可改善 CKD 患者估算的 GFR 水平,减少白蛋白尿^[25]。维生素 D₃ 能够减轻糖尿病肾病患者尿白蛋白,延缓肾损害^[26]。此外,选择性抗炎药物、重组脂联素蛋白以及纤溶酶原激活物抑制因子-1 抑制剂针对 ORG 发病机制作用靶点,能够降低肥胖动物模型尿白蛋白排泄^[27]。上述药物对 ORG 患者是否具有同样作用,能否改善患者肾功能进展,尚需要进一步的研究证实。

综上所述,随着肥胖成为全球性流行病,ORG 的发病率逐渐增加。ORG 患者具有独特的临床表现和病理特征,但目前尚缺乏统一诊断标准。由于 ORG 的发生是多种代谢异常共同作用的结果,故其治疗主要包括生活方式改变、减轻体重、改善 IR、抑制 RAAS 活性和纠正代谢紊乱等。进一步研究 ORG 的确切发病机制,并寻找新的有效防治肾损害进展的药物是今后 ORG 研究的方向。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(9): 711-717.
- [2] Kavar B, Bello AK, El Nahas AM. High prevalence of microalbuminuria in the overweight and obese population: data from a UK population screening programme [J]. *Nephron Clin Pract*, 2009, 112(3): c205-c212.
- [3] Vinhas J, Gardete-Correia L, Boavida JM, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: data from the PREVADIAB study [J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 119(1): c35-c40.
- [4] 杜娟, 张素华, 吴豪杰, 等. 重庆市重庆大学社区人群中心性肥胖的患病率及其与微量白蛋白尿的相关性调查[J]. 中国实验诊断学杂志, 2011, 15(9): 1482-1484.
- [5] Chen HM, Li SJ, Chen HP, et al. Obesity-related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(1): 58-65.
- [6] Ritz E, Kolesnikova N, Piecha G. Is there an obesity-metabolic syndrome related glomerulopathy? [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011, 20(1): 44-49.
- [7] Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, et al. Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2011, 35(4): 176-182.
- [8] Mathew AV, Okada S, Sharma K. Obesity related kidney disease [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2011, 7(1): 41-49.
- [9] de Boer IH, Mehrotra R. Insulin resistance in chronic kidney disease: a step closer to effective evaluation and treatment [J]. *Kidney Int*, 2014, 86(2): 243-245.
- [10] Kastarinen H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Leptin and lipid metabolism in chronic kidney failure [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2009, 69(3): 401-408.
- [11] de Luis DA, Perez Castrillón JL, Dueñas A. Leptin and obesity [J]. *Minerva Med*, 2009, 100(3): 229-236.
- [12] Kaysen GA. New insights into lipid metabolism in chronic kidney disease [J]. *J Ren Nutr*, 2011, 21(1): 120-123.
- [13] Thethi T, Kamiyama M, Kobori H. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(2): 160-169.
- [14] Rüster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases [J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33(1): 44-53.
- [15] Ebenezer PJ, Mariappan N, Elks CM, et al. Diet-induced renal changes in Zucker rats are ameliorated by the superoxide dismutase mimetic TEMPOL [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(11): 1994-2002.
- [16] Ebenezer PJ, Mariappan N, Elks CM, et al. Effects of pyrrolidine dithiocarbamate on high-fat diet-induced metabolic and renal alterations in rats [J]. *Life Sci*, 2009, 85(9-10): 357-364.
- [17] Shen WW, Chen HM, Chen H, et al. Obesity-related glomerulopathy: body mass index and proteinuria [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(8): 1401-1409.
- [18] Giordani I, Malandrino I, Donno S, et al. Acute caloric restriction improves glomerular filtration rate in patients with morbid obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab*, 2014, 40(2): 158-160.
- [19] Agrawal V, Krause KR, Chengelis DL, et al. Relation between degree of weight loss after bariatric surgery and reduction in albuminuria and C-reactive protein [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2009, 5(1): 20-26.
- [20] Hou CC, Shyu RS, Lee WJ, et al. Improved renal function 12 months after bariatric surgery [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2013, 9(2): 202-206.
- [21] Li X, Zhang N, Li Y, et al. Effects of metformin and rosiglitazone on peripheral insulin resistance and beta-cell function in obesity: a double-blind, randomized, controlled study [J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(2): 358-365.
- [22] 杨小娟, 王妍妮, 安智. 二甲双胍治疗代谢综合征伴肾脏损害疗效观察[J]. 吉林医学, 2013, 34(35): 7393-7394.
- [23] Praga M, Hernández E, Morales E, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(9): 1790-1798.
- [24] 胡兆雄, 肖厚勤, 张庆红, 等. 奥美沙坦酯治疗肥胖相关性肾病的疗效评价[J]. 临床肾脏病杂志, 2013, 13(12): 558-561.
- [25] Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of randomized trials for effects of atorvastatin on renal function in chronic kidney disease [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 152(2): 242-244.
- [26] Zhao J, Dong J, Wang H, et al. Efficacy and safety of vitamin D₃ in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(15): 2837-2843.
- [27] Camici M, Galetta F, Abraham N, et al. Obesity-related glomerulopathy and podocyte injury: a mini review [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4: 1058-1070.

(收稿日期: 2015-01-10)