

소아 및 청소년에서 비만과 사구체여과율과의 관계

중앙대학교 의과대학 소아과학교실

정영수 · 김동운 · 임인석

The Relation between Obesity and Glomerular Filtration Rate in Children and Adolescents

Youngsu Jung, M.D., Dongwoon Kim, M.D. and Inseok Lim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungang University, Seoul, Korea

Purpose : The prevalence of obesity in children and adolescents has been rising rapidly in Korea because of changes of diet and lifestyle. As with adults, obesity in children and adolescents can cause diabetes mellitus, hyperlipidemia, cardiovascular diseases and renal diseases. The aim of the present study is to examine the relation of obesity, glomerular filtration rate(GFR) and serum cystatin C concentration in children and adolescents.

Methods : Data of 115 children and adolescents aged between 6 years and 20 years without clinical evidence of renal diseases were included in the study. From May 2004 to December 2004, blood samples were collected from children and adolescents who were seen at the Department of Pediatrics at Chungang University Yongsan Hospital. Obesity degrees and body mass indices(BMI) were measured, and GFRs were estimated from Schwartz's formula. Serum cystatin C was measured by particle enhanced nephelometric immunoassay using Behring Nephelometer II.

Results : GFRs were significantly different between the obese group(BMI >95 percentile, 145.79 ± 23.10 mL/min) and the non-obese group(BMI <95 percentile, 134.61 ± 26.19 mL/min) divided by BMI ($P=0.031$). GFRs were not significantly different between the obese group(obesity degree >120 percent, 144.29 ± 23.08 mL/min) and the non-obese group(obesity degree <120 percent, 134.54 ± 26.57 mL/min) divided by obesity degree($P=0.051$), but were significantly different between severe obese group (obesity degree >150 percent, 155.55 ± 20.40 mL/min) and the non-obese group($P=0.004$). GFRs were correlated positively with BMI($r^2=0.037$, $P=0.039$), but were not correlated significantly with obesity degree($r^2=0.030$, $P=0.066$). Serum cystatin C concentrations were not significantly different between the obese group and the non-obese group, divided by BMI as well as by obesity degree($P>0.05$).

Conclusion : Obesity may lead to an alteration of renal hemodynamics such as hyperfiltration, appropriate control and management for obesity is necessary. (Korean J Pediatr 2005;48:1219-1224)

Key Words : Obesity, Glomerular filtration rate, Children, Adolescents

서 론

식생활의 서구화와 생활양식의 변화로 성인 비만 뿐만 아니라 소아 및 청소년의 비만도 빠르게 증가하고 있는 실정이다¹⁾. 소아 및 청소년의 비만은 성인 비만으로 이행하기 쉽고²⁾, 고도 비만아들은 당뇨병, 고지혈증, 심혈관질환, 신질환 등의 합병증들을

동반할 가능성이 높다¹⁾. 고도 비만아들에서 단백뇨 및 국소성분절성사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)이 발현될 수 있고, 그 기전으로 과여과(hyperfiltration), 신장맥압 증가(increased renal venous pressure), 사구체비대(glomerular hypertrophy), 고지혈증, angiotensin II, insulin, leptin, TGF- β 1의 합성 증가 등이 보고되고 있다³⁾. 본 연구에서는 소아 및 청소년에서 비만의 평가 지표인 체질량지수(body mass index, BMI)와 비만도(obesity degree)에 따른 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)의 변화를 조사하여 과여과 여부를 알아보았고, 최근 GFR의 정확한 지표로 제시되고 있는 혈청 cystatin C 농도를 측정하여 비만과의 상관관계와 유용성을 알아보려고 하였다.

접수 : 2005년 8월 1일, 승인 : 2005년 8월 26일
책임저자 : 임인석, 중앙대학교 용산병원 소아과
Correspondence : Inseok Lim, M.D.
Tel : 02/748-9567 Fax : 02/795-4698
E-mail : inseok@cau.ac.kr

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 5월부터 12월까지 중앙대학교 용산병원을 방문하여 혈액검사를 시행받은 6세 이상의 환아들 중에서 임상적으로나 검사상으로 명백한 신질환의 증거가 없는 115명의 환아들을 대상으로 연구를 진행하였다. 남아 82명, 여아 33명으로 구성되었고, 연령 분포는 6-20세였다.

2. 방 법

신체 체중을 하여 BMI와 비만도를 측정하였고, GFR은 환아들의 신장과 혈청 creatinine 농도를 측정하여 Schwartz's formula로 추정하였다. BMI는 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나눈 값으로 연령, 성별에 비교하여 95 백분위수 이상을 비만으로 정의하였다. 비만도는 1998년 대한소아과학회에서 측정한 한국 소아의 신장별 체중의 50 백분위수를 표준 체중으로 하여 계산하였다. 산출한 비만도가 20% 이상인 경우를 비만으로 정의하였고, 20% 이상 30% 미만은 경도 비만, 30% 이상 50% 미만을 중등도 비만, 50% 이상을 고도 비만으로 구분하였다. 혈청 cystatin C 농도는 particle enhanced nephelometric immunoassay를 이용하여 Behring Nephelometer II로 측정하였다.

비만도=(실측 체중-신장별 표준 체중)/신장별 표준 체중×100(%)

Schwartz's formula:

GFR=k×신장(cm)/혈청 creatinine(mg/dL)

k=0.55(1-13세), 0.7(13세 이상 남아), 0.57(13세 이상 여아)

3. 통계학적 분석

모든 측정치들은 평균±표준편차로 나타내었다. 통계적 검정은 SPSS 10.0 program을 사용하여 Student's t-test, Linear regression analysis를 이용하여 분석하였고, 모든 검정에서 통계적 유의수준은 P-value<0.05로 하였다.

결 과

GFR은 BMI로 구분한 경우 정상군(n=80)에서 134.61±26.19 mL/min, 비만군(n=35)에서 145.79±23.10 mL/min로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(P=0.031, Fig. 1). GFR은 비만도로 구분한 경우에는 정상군과 비만군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(정상군[n=74] 134.54±26.57 mL/min, 비만군[n=41] 144.29±23.08 mL/min, P=0.051, Fig. 2). 또한 정상군과 경도 비만군(n=7, 140.94±23.01 mL/min, P=0.540), 정상군과 중등도 비만군(n=18, 135.58±22.24 mL/min, P=0.879) 사이에도 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 정상군과 고도 비만군(n=16)의 GFR은 각각 134.54±26.57 mL/min, 155.55±20.40 mL/min로 통계학적으로 유의한 차이를 보

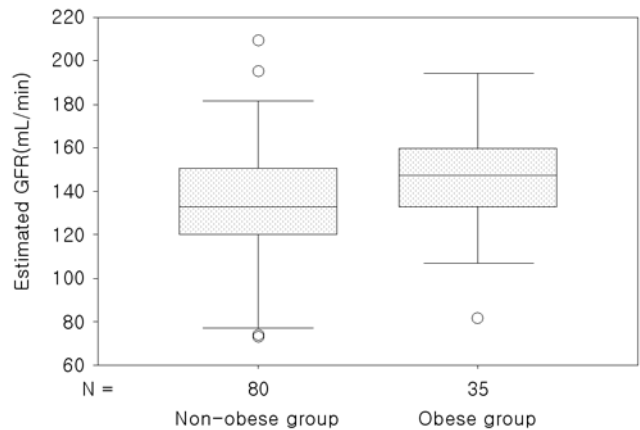


Fig. 1. Box plot showing estimated GFR by Schwartz's formula in the non-obese group and obese group divided by BMI(P=0.031).

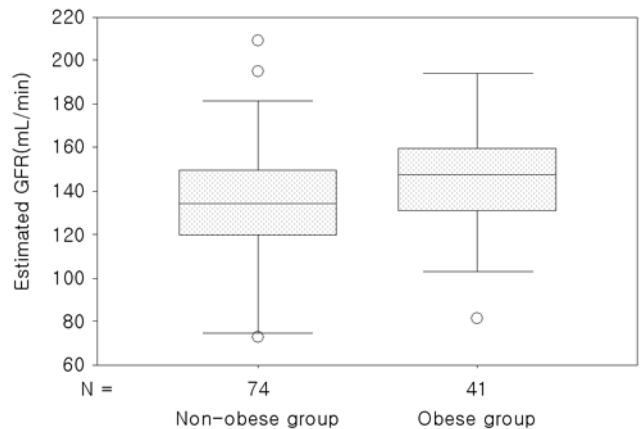


Fig. 2. Box plot showing estimated GFR by Schwartz's formula in the non-obese group and obese group divided by obesity degree(P=0.051).

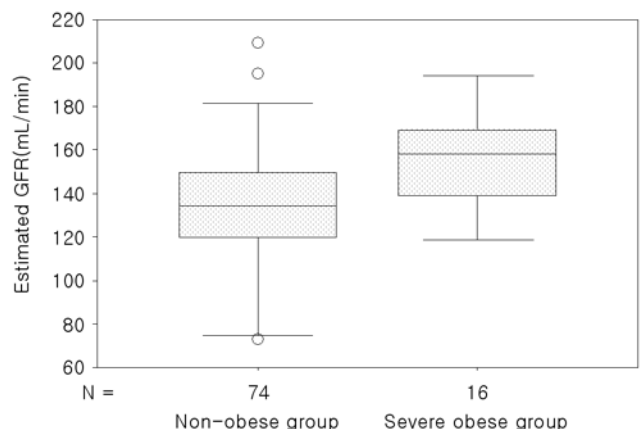


Fig. 3. Box plot showing estimated GFR by Schwartz's formula in the non-obese group and severe obese group(P=0.004).

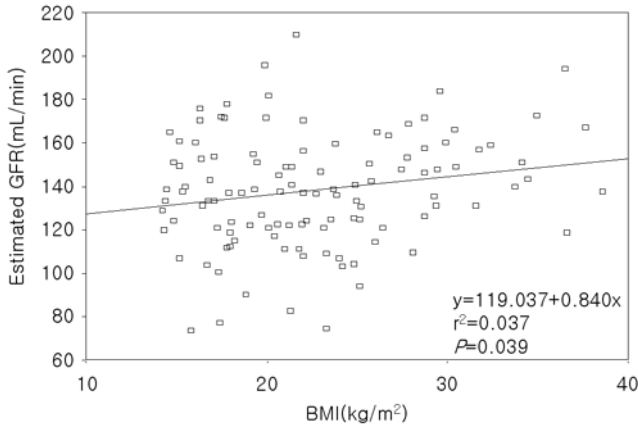


Fig. 4. Correlation between BMI and estimated GFR by Schwartz's formula.

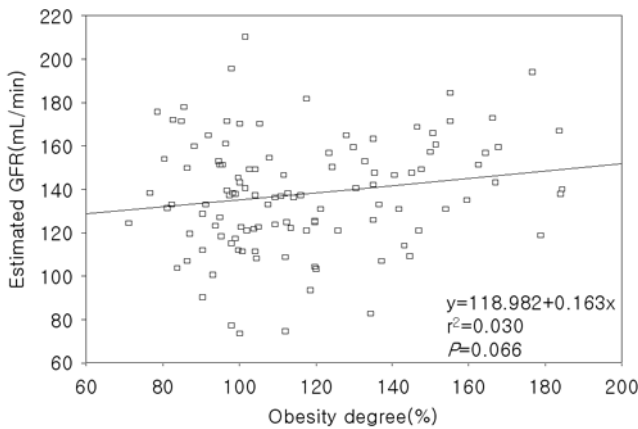


Fig. 5. Correlation between obesity degree and estimated GFR by Schwartz's formula.

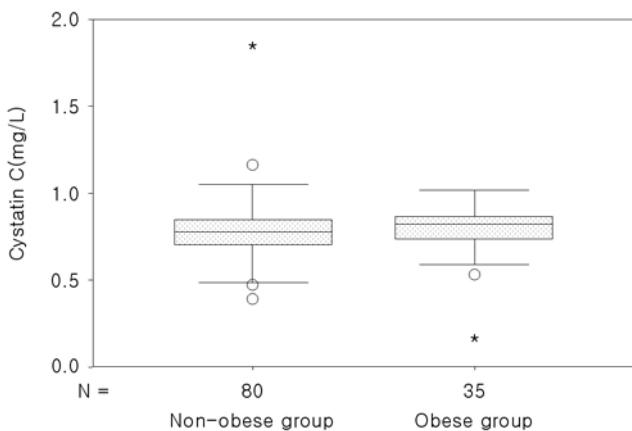


Fig. 6. Box plot showing serum cystatin C concentrations in the non-obese group and obese group divided by BMI ($P=0.830$).

었다($P=0.004$, Fig. 3).

BMI와 GFR은 양의 상관관계를 보였으나($r^2=0.037$, $P=0.039$,

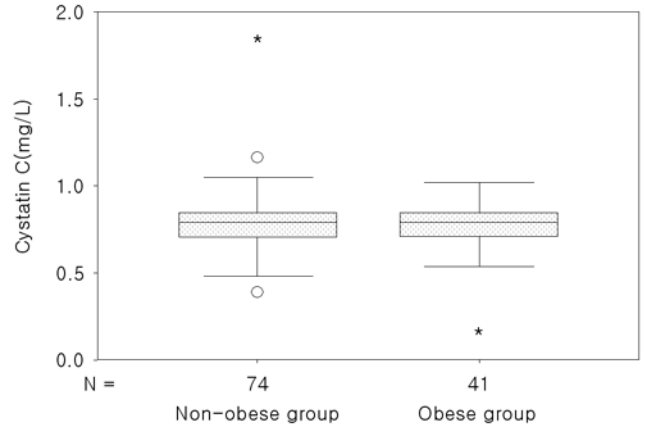


Fig. 7. Box plot showing serum cystatin C concentrations in the non-obese group and obese group divided by obesity degree ($P=0.898$).

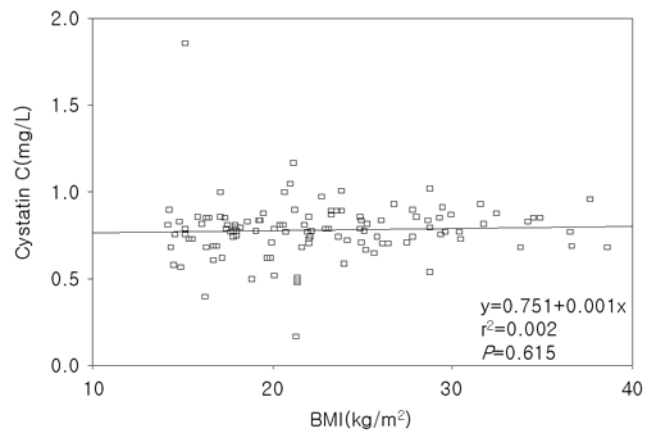


Fig. 8. Correlation between BMI and serum cystatin C concentrations.

Fig. 4), 비만도와 GFR은 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다($r^2=0.030$, $P=0.066$, Fig. 5).

혈청 cystatin C 농도는 BMI로 구분한 경우 정상군에서 0.78 ± 0.18 mg/L, 비만군에서 0.79 ± 0.15 mg/L로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았고($P=0.830$, Fig. 6), 비만도로 구분한 경우에도 정상군에서 0.78 ± 0.18 mg/L, 비만군에서 0.78 ± 0.14 mg/L로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.898$, Fig. 7). 또한 cystatin C는 BMI($r^2=0.002$, $P=0.615$, Fig. 8)나 비만도($r^2=0.000$, $P=0.991$, Fig. 9)와 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다($P>0.05$).

고 찰

지난 20여년 동안 소아 비만의 유병률은 세계적으로 빠르게 증가하고 있다¹⁾. 우리나라의 경우에도 Park 등⁴⁾의 서울 지역 초·중·고등학생을 대상으로 한 조사에 의하면 남아에서 비만

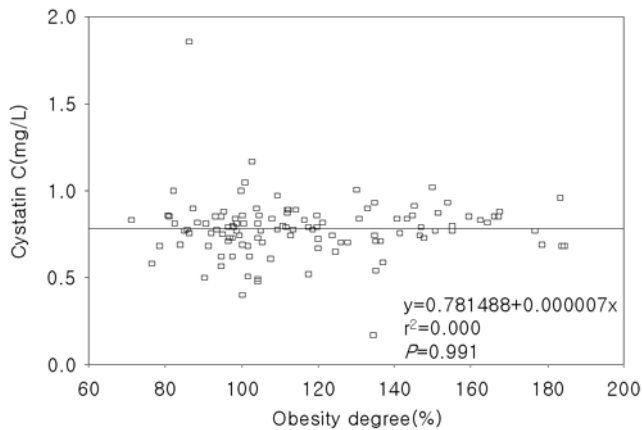


Fig. 9. Correlation between obesity degree and serum cystatin C concentrations.

의 빈도는 1979년에 1.7%에서 2002년에 17.9%로, 여아에서는 1979년 2.4%에서 2002년 10.9%로 급증하였다. 소아 및 청소년기에 비만했을 경우 대부분 성인 비만으로 이행되기 쉬우며, 저학년 시기에 비만했던 경우보다 고학년이나 청소년기에 비만했던 경우 더욱 성인 비만으로 이어질 위험이 높은 것으로 알려져 있다²⁾. Kim 등⁵⁾은 7세에 정상이었던 아동의 4.5%에서 12세 때 비만이 발생했으나 7세에 비만을 보였던 아동은 56.3%에서 12세에도 비만을 보였다고 보고하였다.

고도 비만아들은 당뇨병, 고지혈증, 심혈관질환, 신질환 등의 합병증들을 동반할 가능성이 높으며¹⁾, 신질환으로는 단백뇨 및 FSGS가 발현될 수 있다³⁾. Adelman 등⁶⁾은 소아에서 비만으로 인한 FSGS에 대해서 처음으로 보고하였는데, 고도 비만(평균 BMI 46 kg/m²)을 보인 7명의 아프리카계 미국인 청소년들에서 단백뇨가 나타났고 신장 조직검사상 사구체비대, FSGS, 사구체간질의 비후(mesangial thickening), 국소 족돌기 융합(focal foot process fusion)의 소견을 보였다. 비만으로 인한 FSGS는 원발성 FSGS와 다른 임상적 특징을 가지고 있다⁶⁻⁸⁾. 원발성 FSGS에 비해서 혈청 albumin 농도가 높으며(중종 3.0 g/dL 이상) 혈청 cholesterol 농도는 낮고(중종 300 mg/dL 미만), 혈압은 대개 정상이며 부종은 없거나 약간 있는 정도이다. 또한 면역억제요법 없이 체중 감량만으로 단백뇨의 현저한 감소를 보일 수 있다.

비만으로 인한 FSGS의 병인으로는 과여과나 신정맥압 증가와 같은 혈액학적 인자, 사구체비대, 고지혈증, angiotensin II, insulin, leptin, TGF-β1의 합성 증가 등이 제시되고 있다³⁾. 과여과로 인해 FSGS가 생길 수 있는데 신조직의 감소, 심한 방광요관역류, 단신증(solitary kidney)과 같이 GFR이 증가하는 상황에서 FSGS가 발현될 수 있다⁸⁻¹⁰⁾. Chagnac 등¹¹⁾은 고도 비만(BMI 38 kg/m² 이상)을 보인 12명의 환자를 대상으로 과여과에 대한 연구를 하였는데, 비만군에서 GFR과 신혈장류량(renal plasma flow, RPF)이 대조군에 비해 각각 51%와 31% 높게 나타났고 결과적으로 여과분획(filtration fraction, FF)이 증

가하였다. 본 연구에서도 BMI로 정상군과 비만군을 구분한 경우 정상군의 GFR은 134.61±26.19 mL/min, 비만군의 GFR은 145.79±23.10 mL/min로 정상군에 비해 비만군의 GFR이 높았고, 비만도로 구분한 경우에는 고도 비만군의 GFR이 155.55±20.40 mL/min로 정상군의 134.54±26.57 mL/min에 비해 높게 나타났다. 또한 BMI가 증가함에 따라 GFR이 증가하는 양상을 보여 과여과 여부를 확인할 수 있었다. 그러나 Weisinger 등¹²⁾은 비만에서의 FSGS가 과여과로 인한 것이 아니라 신정맥압 증가와 관련이 있다고 주장하였는데, 혈장량과 우심방압이 증가되어 있는 비만 환자에서 체중 감량으로 혈장량과 우심방압의 감소와 함께 단백뇨의 감소를 나타내었지만 단백과 염분의 섭취를 증가시켜 과여과를 유발시켰을 때 요중 단백 배설에 변화가 없었다. 또한 우심방압과 신정맥압이 증가되어 있는 삼첨판 폐쇄(tricuspid atresia), 긴축성 심막염(constrictive pericarditis), 폐동맥 고혈압(pulmonary hypertension) 등의 질환들에서 단백뇨와 신증후군이 동반될 수 있다^{13, 14)}. 한편 비만으로 인한 FSGS의 초기 소견으로 사구체비대가 보고되고 있고¹⁵⁾, Fogo와 Ichikawa¹⁶⁾는 사구체비대로 인해 사구체간질 내 세포외기질이 증가하고 FSGS가 발현될 수 있을 것이라 하였다. Shimamura¹⁷⁾는 동물 실험에서 혈청 지질을 감소시킴으로써 비만으로 인한 FSGS의 발현을 감소시키거나 예방할 수 있었고, Verani¹⁸⁾는 비만 환자들의 부검을 통해 FSGS가 발현된 환자들의 경우 혈청 지질의 농도가 높았고 신세뇨관 상피세포 내 지질의 침착을 확인함으로써 고지혈증이 비만으로 인한 FSGS의 하나의 병인으로 작용한다는 것을 뒷받침하였다. 그러나 비만으로 인해 FSGS가 발현된 대부분의 환자들은 원발성 FSGS 환자들과 달리 혈청 cholesterol 농도가 정상이거나 약간 증가되어 있어 논란의 여지가 있다⁶⁻⁸⁾. 또한 여러 가지 혈관활성물질들과 섬유발생물질들(vasoactive and fibrogenic substances)이 비만으로 인한 FSGS의 병인으로 거론되고 있다. Noda 등¹⁹⁾은 동물 실험에서 angiotensin II 길항제와 angiotensin 변환효소 억제제를 사용하여 단백뇨와 사구체 손상이 현저하게 감소하는 것을 확인함으로써 angiotensin II가 비만으로 인한 신병증의 발현과 진행에 있어서 중요한 역할을 한다는 것을 알게 되었다. 또한 insulin과 angiotensin II가 FSGS에서 보이는 사구체간질의 비후에 관여하고 있다는 것이 보고되고 있다²⁰⁻²²⁾. Leptin은 지방 조직에서 생산되어 주로 신장으로 배설되는 물질로서 Wolf 등²³⁾은 실험쥐의 신장에 leptin을 노출시킨 후 사구체 내피세포의 증식이 유발되는 것을 확인하였고, Han 등²⁴⁾도 동물 실험에서 leptin이 사구체간질 내 제 1형 collagen의 생산을 증가시킴으로써 신병증의 발현에 기여한다는 것을 확인하였다. 한편 Ziyadeh 등²⁵⁾과 Riser 등²⁶⁾은 동물 실험을 통해 비만으로 인한 신병증의 병인으로서 TGF-β1의 역할을 보고하였다.

비만으로 인한 신병증의 치료로는 체중 감량, HMG-CoA 환원효소 억제제와 같은 고지혈증 치료제, angiotensin 변환효소 억제제 등이 제시되고 있다^{7, 15, 27)}. Praga 등⁷⁾은 1 g/day 이상의

단백뇨를 보이는 17명의 비만 환자들을 대상으로 연구를 하였는데, 1년 동안 저열량 식이로 체중이 평균 12% 감소한 군은 단백뇨가 80% 이상으로 감소하였고, angiotensin 변환효소 억제제로서 captopril을 사용한 군은 체중의 변화 없이 단백뇨가 70% 이상으로 현저하게 감소한 것을 확인하고 체중 감량과 함께 angiotensin 변환효소 억제제를 사용하는 것이 최선의 치료 방법이라고 제안하였다. Kasiske 등²⁷⁾은 동물 실험에서 HMG-CoA 환원효소 억제제를 사용하여 사구체간질 경화와 단백뇨가 감소하는 것을 확인하였지만, 사람에서 HMG-CoA 환원효소 억제제의 신병증에 대한 효과는 알려져 있지 않다.

한편 혈청 cystatin C는 GFR과의 연관성이 creatinine보다 높으며 초기 신손상에 대한 지표로 creatinine보다 민감도가 높은 것으로 나타나 성인 및 소아에서 최근 GFR의 새로운 지표로 제시되고 있다²⁸⁾. Wong 등²⁹⁾은 상염색체 우성의 다낭성 신질환 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)이 있는 소아 및 청소년에서 과여과 여부를 알아보았는데, 대조군에 비해 다낭성 신질환이 있는 군에서 GFR이 유의하게 높게 나타났고 혈청 cystatin C 농도는 유의하게 낮은 값을 보였다. 하지만 본 연구에서는 정상군에 비해 비만군에서 GFR이 유의하게 높았지만 혈청 cystatin C 농도는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았고, 혈청 cystatin C 농도는 BMI나 비만도와 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

결론적으로 비만으로 인해 과여과와 같은 신기능의 변화가 초래되고 단백뇨 및 FSGS와 같은 신병증이 발현될 수 있으므로 비만에 대한 적절한 관리와 치료가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 최근 소아 및 청소년의 비만이 빠르게 증가하고 있다. 고도 비만아들에서 단백뇨 및 FSGS가 발현될 수 있고, 그 기전으로 과여과, 신정맥압 증가, 사구체비대, 고지혈증, angiotensin II, insulin, leptin, TGF- β 1의 합성 증가 등이 보고되고 있다. 본 연구에서는 BMI와 비만도에 따른 GFR의 변화를 조사하여 과여과 여부를 알아보았고, 혈청 cystatin C 농도를 측정하여 비만과의 상관관계와 유용성을 알아보고자 하였다.

방법 : 2004년 5월부터 12월까지 중앙대학교 용산병원을 방문하여 혈액검사를 시행받은 6세 이상의 환아들 중에서 임상적으로나 검사상으로 명백한 신질환의 증거가 없는 115명의 환아들을 대상으로 BMI와 비만도를 측정하였고, Schwartz's formula로 GFR을 추정하였다. 혈청 cystatin C 농도는 particle enhanced nephelometric immunoassay를 이용하여 Behring Nephelometer II로 측정하였다.

결과 : GFR은 BMI로 구분한 경우 비만군이 정상군에 비해 유의하게 높았다. GFR은 비만도로 구분한 경우에는 비만군과 정상군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았지만 고도 비만군은 정상군에 비해 유의하게 높은 값을 나타내었다. BMI와 GFR은

양의 상관관계를 보였으나, 비만도와 GFR은 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 혈청 cystatin C 농도는 BMI로 구분한 경우와 비만도로 구분한 경우 모두 비만군과 정상군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았고, BMI나 비만도와 통계학적으로 유의한 상관관계를 나타내지 않았다.

결론 : 비만으로 인해 과여과와 같은 신기능의 변화가 초래되고 단백뇨 및 FSGS와 같은 신병증이 발현될 수 있으므로 비만에 대한 적절한 관리와 치료가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity : public-health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002;360:473-82.
- 2) Dietz WH. Health consequences of obesity in youth : childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101:518-25.
- 3) Adelman RD. Obesity and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:331-5.
- 4) Park YS, Lee DH, Choi JM, Kang YJ, Kim CH. Trend of obesity in school age children in seoul over the past 23 years. *Korean J Pediatr* 2004;47:247-57.
- 5) Kim EY, Rho YI, Yang ES, Park SK, Park YB, Moon KR, et al. Six year follow-up of childhood obesity. *Korean J Pediatr* 2001;44:1295-300.
- 6) Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2001;138:481-5.
- 7) Praga M, Hernandez E, Andres A, Leon M, Ruilope LM, Rodicio JL. Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 1995;70:35-41.
- 8) Praga M, Morales E, Herrero JC, Perez Campos A, Dominguez-Gil B, Alegre R, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999;33:52-8.
- 9) Zucchelli P, Cagnoli L, Casanova S, Donini U, Pasquali S. Focal glomerulosclerosis in patients with unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 1983;24:649-55.
- 10) Gutierrez-Millet V, Nieto J, Praga M, Usera G, Martinez MA, Morales JM. Focal glomerulosclerosis and proteinuria in patients with solitary kidneys. *Arch Intern Med* 1986;146:705-9.
- 11) 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.
- 12) Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome : a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974;81:440-7.
- 13) 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.
- 14) Faustina F, Uzoh C, Sheikh-Hamad D, Truong LD, Olivero JJ. Glomerulomegaly and proteinuria in a patient with

- idiopathic pulmonary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1966-70.
- 15) Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509.
 - 16) Fogo A, Ichikawa I. Evidence for a pathogenic linkage between glomerular hypertrophy and sclerosis. *Am J Kidney Dis* 1991;17:666-9.
 - 17) Shimamura T. Focal glomerulosclerosis in obese Zucker rats and prevention of its development. *Kidney Int Suppl* 1983;16:S259-62.
 - 18) 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.
 - 19) Noda M, Matsuo T, Nagano-Tsuge H, Ohta M, Sekiguchi M, Shibouta Y, et al. Involvement of angiotensin II in progression of renal injury in rats with genetic non-insulin-dependent diabetes mellitus (Wistar fatty rats). *Jpn J Pharmacol* 2001;85:416-22.
 - 20) Dengel DR, Goldberg AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury. *Hypertension* 1996;28:127-32.
 - 21) Fujiwara K, Hayashi K, Ozawa Y, Tokuyama H, Nakamura A, Saruta T. Renal protective effect of troglitazone in Wistar fatty rats. *Metabolism* 2000;49:1361-4.
 - 22) Anderson PW, Zhang XY, Tian J, Correale JD, Xi XP, Yang D, et al. Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF-beta 1 and matrix mRNAs in mesangial cells. *Kidney Int* 1996;50:745-53.
 - 23) Wolf G, Hamann A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Ziyadeh 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.
 - 24) Han DC, Isono M, Chen S, Casaretto A, Hong SW, Wolf G, et al. Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: glucose uptake and TGF-beta type II receptor expression. *Kidney Int* 2001;59:1315-23.
 - 25) Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, Iglesias-De La Cruz MC, Hong SW, Isono M, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8015-20.
 - 26) Riser BL, Denichilo M, Cortes P, Baker C, Grondin JM, Yee J, et al. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:25-38.
 - 27) Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 1988;33:667-72.
 - 28) Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002;39:89-104.
 - 29) Wong H, Vivian L, Weiler G, Filler G. Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease hyperfiltrate early in their disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:624-8.