

# 糖尿病性腎症の基礎研究

Microinflammation and organelle dysfunctions in diabetic nephropathy

中司 敦子 和田 淳

Atsuko NAKATSUKA and Jun WADA

## はじめに

糖尿病性腎症は、高血糖に基づく細胞内代謝異常や終末糖化産物(AGEs)の蓄積、酸化ストレス、糸球体内血行動態異常(糸球体内高血圧)などが関与して進展することが、これまでに糸球体を中心に研究されてきた。1990年頃には糖尿病性腎症における慢性炎症の概念が<sup>1)</sup>、そして1991年には糖尿病合併症における酸化ストレスの意義が初めて示された<sup>2)</sup>。その後、小胞体ストレスやオートファジー不全など細胞内小器官の機能障害、さらに近年ではmicroRNAやエピゲノムにも注目が向けられ、また、糸球体のみならず尿細管間質も含めて糖尿病性腎症の病態について基礎研究が進んでいる(図1)。

本稿では、慢性・微小炎症や酸化ストレス、小胞体ストレスの観点から、糖尿病性腎症発症・進展の分子機構について最近の話題も含めて概説したい。

## 慢性炎症や線維化、アポトーシスなどに関連する分子機構

糖尿病では軽度の炎症“microinflammation”が慢性的に持続し、合併症を進展させる。全身および腎局所の慢性炎症が糖尿病性腎症の発症・進展要因となることが、動物実験やヒト血液・尿を用いた検討で示されており、その病態には次のような因子がかかわっている。

### 1. 炎症性サイトカイン

1990年頃、AGEsやAGEsが蓄積した糸球体基底膜が、AGEs受容体を持つマクロファージを刺激してマクロファージからtumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ やinterleukin

(IL)-1 $\beta$ が分泌されることが報告され、糖尿病性腎症の進展に炎症性サイトカインが関与するという概念が示された<sup>1)</sup>。現在では、炎症・免疫関連細胞から分泌されるIL-1やIL-6、IL-18、TNF- $\alpha$ などのサイトカインが、炎症細胞の浸潤や糖尿病性腎症の進展に深くかかわることが明らかとなっている<sup>3,4)</sup>。

IL-1にはIL-1 $\alpha$ とIL-1 $\beta$ が存在し、いずれも前駆体から産生される。IL-1 $\alpha$ は細胞質でカルパインにより前駆体が切断されて活性化し、一方、IL-1 $\beta$ やIL-18はインフラマソームにおいて、カスパーゼ1の作用により前駆体から切断されて活性化される。活性化したIL-1はIL-1受容体に結合して、次項に示すintercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)やvascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1)、E-selectinの発現を亢進させ、血中から単球/マクロファージを組織に集簇させて炎症を増強させる。臨床でも、糖尿病性腎症の血中および尿中ではIL-18が上昇し、アルブミン尿と相関し腎症の進展と密接にかかわっていることが報告されている<sup>5)</sup>。また、糖尿病性腎症患者の腎生検組織において、メサンギウム細胞や尿細管間質にIL-6陽性の細胞が浸潤し、メサンギウム拡大や基底膜肥厚の程度と組織IL-6発現量が相関することや、血清や尿中でIL-6が上昇することが以前から知られている<sup>5)</sup>。一方で、糖尿病の有無にかかわらず、IL-6高値がBMI高値やインスリン抵抗性と相関するという報告もあり、肥満やメタボリックシンドロームの存在が腎症の増悪にも関連していると考えられる。

### 2. ケモカイン・接着因子

糖尿病性腎症では、糸球体や尿細管間質へマクロファージが浸潤して微小・慢性炎症、線維化の原因となる。糸球体上皮細胞やメサンギウム細胞、尿細管細胞などから産生されたケモカインCCL2/monocyte chemoattractant protein-1

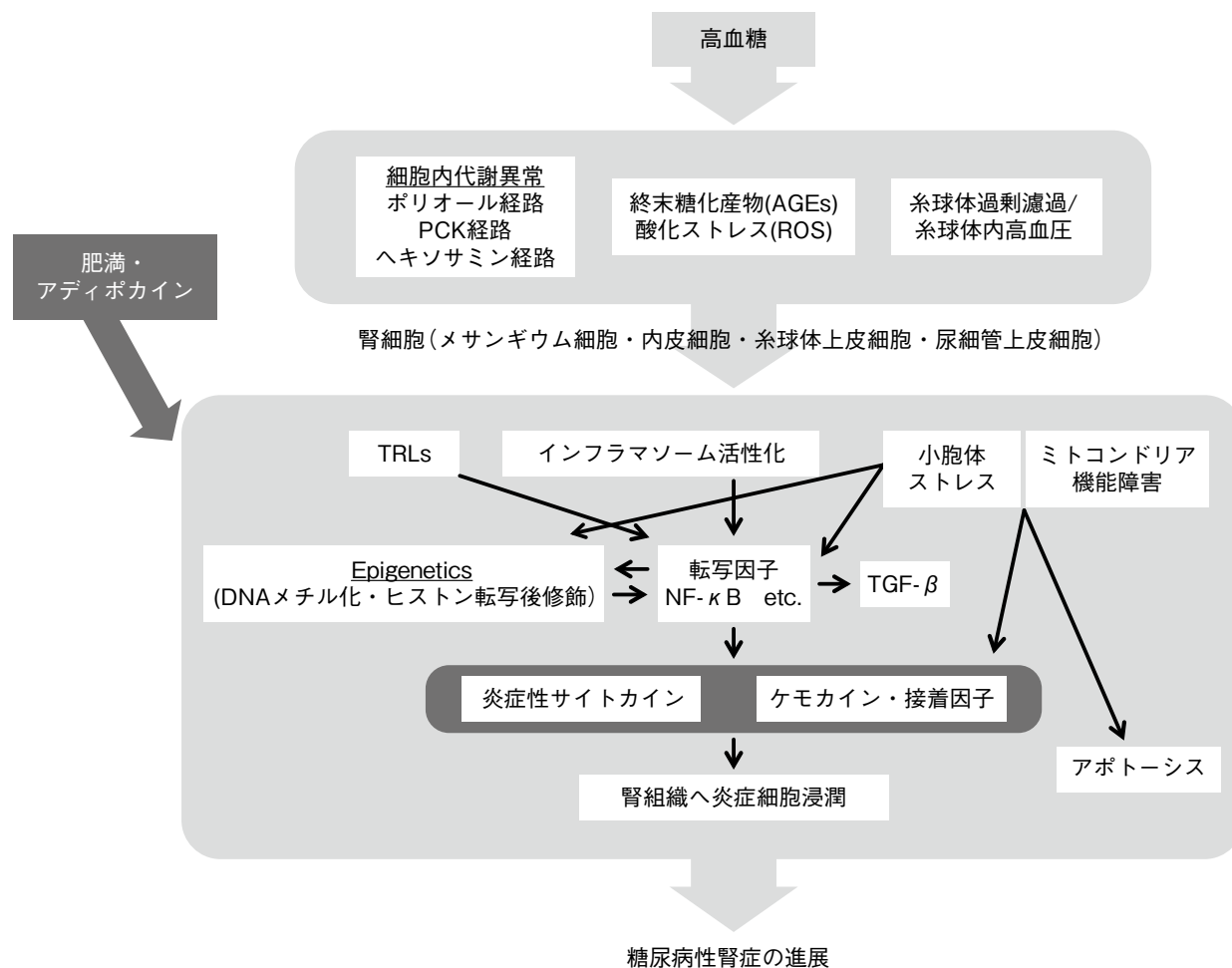


図1 糖尿病性腎症の発症・進展のメカニズム

(MCP-1)が、単球・マクロファージ上に発現する受容体 CCR2(CC chemokine receptor 2)に作用することで単球・マクロファージが集簇してくる<sup>6)</sup>。糖尿病患者の尿では CCL2 濃度が上昇するため、CCL2 は腎症進展予測因子であることも報告されている<sup>7)</sup>。そして、単球・マクロファージは図2に示す経過を経て組織へ浸潤する。すなわち、E-selectin や P-selectin, CCL2 により集簇した単球・マクロファージは、接着因子 ICAM-1 や VCAM-1 を発現する内皮細胞に接着し、組織へ浸潤する。

### 3. 自然免疫に関連した炎症

前述の接着因子やマクロファージ浸潤が関与する炎症とは別に、近年、自然免疫に関連した Toll-like receptor (TLR) を介した炎症カスケードが注目されている<sup>3)</sup>。TLR はヒトで 11 種類、マウスで 13 種類が同定されているが、糖尿病性腎症との関連が知られているのは TLR2 および TLR4 である。TLR2/4 は病原菌のみならず多くの内因性リガンド

により活性化されるが、糖尿病では、高血糖や脂質異常症、低酸素などにより障害された組織や細胞から、エンドトキシンや酸化 low density lipoproteins (LDLs), heat-shock proteins 60/70, high-mobility group box1, ヒアルロン酸, フィブロネクチンなどが放出され、内因性リガンドとして TLR2/4 に結合する<sup>8)</sup>。腎臓において、TLR2 は尿細管上皮細胞やメサンギウム細胞に、TLR4 はこれらに加えて糸球体上皮細胞やボウマン嚢にも発現が認められている。そして活性化された TLR は、nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) を活性化して炎症を惹起させる。また、血液中の単球に発現する TLR を介した炎症も腎症の進展に寄与している<sup>8)</sup>。

### 4. 転写因子

高血糖によりいくつかの転写因子、upstream stimulatory factor(USF)1,2, activator protein1 (AP1), NF- $\kappa$ B, cAMP-response-element-binding protein (CREB), nuclear factor of activated T cells (NFAT), stimulating protein1 (Sp1), Janus

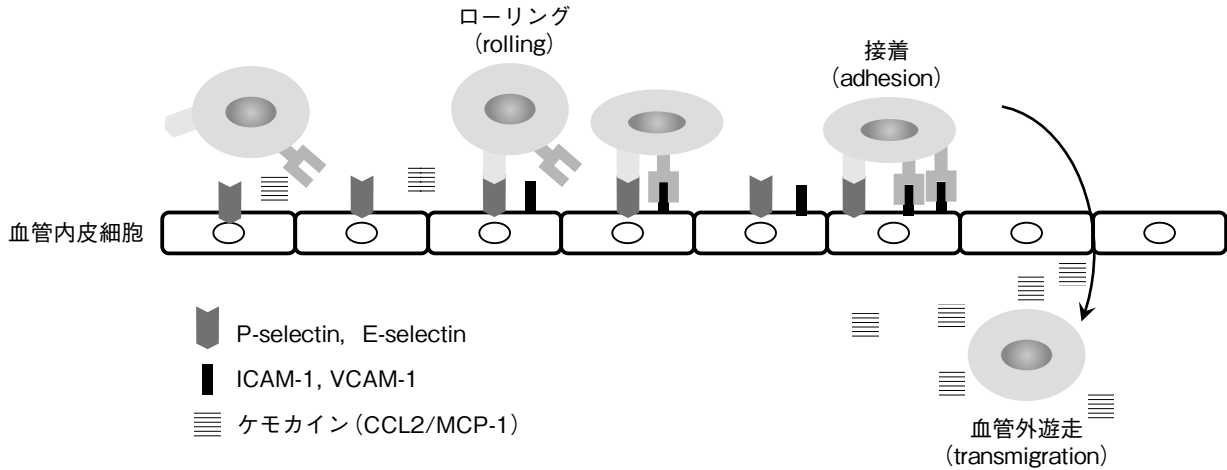


図2 血管内から血管外組織への単球・マクロファージの浸潤メカニズム

kinase(JAK) / signal transducer and activator of transcription (STAT)などが活性化され、細胞外基質の増加や慢性炎症に関与している<sup>9,10)</sup>。なかでも JAK/STAT および NF- $\kappa$ B の活性化は慢性炎症や細胞外基質の増加を引き起こし、糖尿病性腎症の進展にかかわる。メサングウム細胞や尿細管細胞では、JAK/STAT の活性化が TGF- $\beta_1$  やフィブロネクチンの合成を亢進させ、細胞増殖や基質の増加を引き起こす。また NF- $\kappa$ B は、糖尿病性腎症において protein kinase C $\beta$  (PKC $\beta$ )やレニン・アンジオテンシン系(RAS), AGEs の蓄積、酸化ストレスなど複数の経路がかかわる重要な位置に存在しており、その活性化は、TGF- $\beta$  や MCP-1, ICAM-1 の発現を亢進させ慢性炎症を進行させる。

酸化ストレス防御システムにかかわる転写因子 NF-E2-related factor 2(Nrf2)は、その活性化薬 Bardoxolone methyl の糖尿病性腎症に対する治験で注目された。通常の状態では Nrf2 は Keap1 と結合してユビキチン化により分解されるが、高血糖や酸化ストレスにより Nrf2 は Keap1 から離れて核内に移行し、抗酸化酵素などの遺伝子発現を誘導し、細胞保護的に作用する。さらに Nrf2 活性化は NF- $\kappa$ B 経路を抑制し、炎症やアポトーシスを抑制することも報告されていることから、Nrf2 活性化薬の効果が期待されている。しかし海外での治験は、心不全例が増加したため早期に打ち切られた。また、血圧上昇や尿中アルブミン排泄量増加も認められた。近年、Nrf2 が NADPH oxidase-4 (NOX4) のプロモーター領域に結合し、NOX4 発現を亢進させ、酸化ストレスを増強させるという報告もみられる。Nrf2 の過度な活性化は必ずしも腎保護的に作用せず、その活性化の程度によりさまざまな作用が起こりうると考えられている<sup>11)</sup>。

### 糖尿病におけるミトコンドリア機能不全

転写因子 Nrf1, Nrf2, peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha (PGC-1 $\alpha$ ) の活性化によりミトコンドリアが新生されるが、糖尿病では PGC-1 $\alpha$  や標的遺伝子の発現が抑制されるため、ミトコンドリア新生が抑制されている。近年、ミトコンドリアは分裂と融合を繰り返して、そのホメオスタシスを維持していることが注目されるようになった。障害ミトコンドリアは分裂して切り離されマイトファジーにより処理されたり、あるいは細胞死を引き起こす。分裂ミトコンドリアが活性酸素種(ROS)産生の原因か結果かという点では、両方の報告が散見されており、いずれにしても vicious cycle を形成して病態に寄与するものと考えられる。腎臓においても、糖尿病や急性腎障害の病態モデルではミトコンドリア分裂の促進、融合の抑制が観察されており、その分子メカニズムも近年解明が進んでいる<sup>12)</sup>。ヒト糖尿病性腎症でも腎皮質に分裂ミトコンドリアが増加していることや<sup>13)</sup>、尿細管細胞におけるミトコンドリアの分裂やアポトーシスが観察されている<sup>12)</sup>。

従来、高血糖によりミトコンドリア電子伝達系が活性化され、ROS の産生が亢進して細胞障害につながり、これが糖尿病合併症の進展の一因となるといわれてきた。しかし最近では、生理的レベルの ROS は細胞内シグナル伝達や細胞の恒常性維持のために必要であり<sup>14)</sup>、糖尿病ではミトコンドリア膜電位や呼吸調節率が低下して ROS 産生が減少し、酸化的リン酸化やアデノシン三リン酸(ATP)産生が抑制されることが報告された<sup>12)</sup>(図3)。そしてミトコンドリアでの酸化的リン酸化、ATP 産生の低下が続くと、NADPH オキシダーゼや内皮型 NO 合成酵素(eNOS)アンカップリ

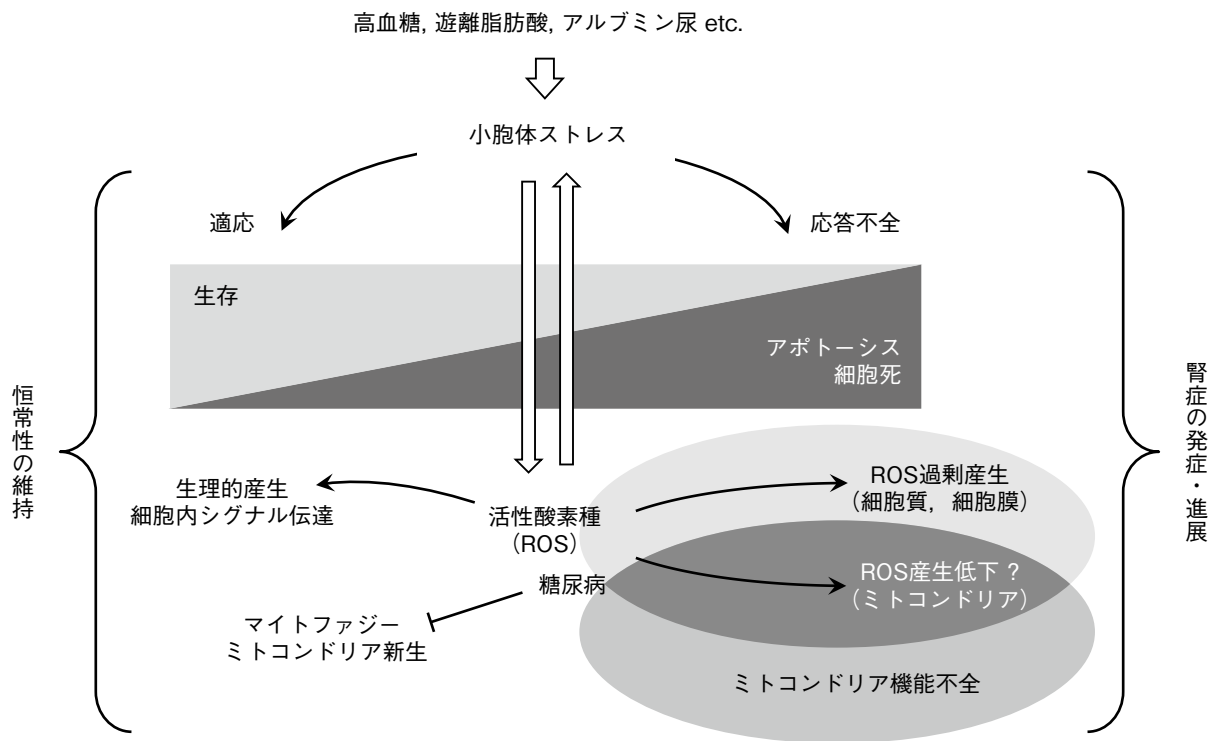


図3 糖尿病性腎症における小胞体ストレス応答, ミトコンドリア機能障害および ROS 産生異常

ングにより、ミトコンドリア以外で酸化ストレスが亢進し、炎症や線維化にかかわるサイトカインが放出され、細胞機能障害が引き起こされる。ミトコンドリア由来の ROS よりも細胞質で産生される ROS のほうが、より糖尿病性腎症の病態に関与する可能性についても指摘されている<sup>14)</sup>。

そして、AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) 活性化によりミトコンドリア機能を改善させると、炎症や線維化が抑制され、腎症を含めた糖尿病合併症が抑制されることが動物実験において報告されている。

### 糖尿病における小胞体ストレス応答

小胞体は、蛋白の合成・折り畳みや翻訳後修飾、輸送や、Ca<sup>2+</sup> 貯蔵、脂質の生合成という機能を有している。折り畳み不全蛋白が蓄積すると、細胞機能低下やアポトーシスの原因となる。そのため折り畳み不全蛋白は、unfolded protein response (UPR) と呼ばれる小胞体ストレス応答により、78kDa glucose regulated protein (GRP78) などシャペロン蛋白が誘導されて折り畳み直されたり分解される仕組みが存在し、小胞体の恒常性が維持されている。しかし処理しきれない不全折り畳み蛋白が蓄積したり、小胞体ストレス応

答不全の状態に陥ると、アポトーシスに至る。この小胞体ストレス応答は、主に3経路、すなわち PERK [protein kinase RNA (PKR)-like ER kinase] 経路、IRE1 $\alpha$  (inositol requiring protein-1 $\alpha$ )/XBP1 経路、ATF6 (activating transcription factor-6) 経路により制御されており、それぞれの経路の分子調節機構も解明されてきている<sup>15)</sup>。

これまでのマウス糖尿病性腎症モデルや糖尿病性腎症の腎生検組織を用いた検討によると、糖尿病性腎症では小胞体ストレスが亢進している。腎臓は幾種類もの細胞で構成されており、各種培養細胞を用いた研究も多く報告されている。例えば、糸球体上皮細胞やヒト近位尿細管 (HK2) 細胞では、高糖濃度刺激や bovine serum albumin (BSA)、遊離脂肪酸などにより小胞体ストレスが増強し、アポトーシスを誘導する<sup>16)</sup>。X-box binding protein1 (XBP1) に関する報告では、細胞により発現変化が異なっている<sup>15)</sup>。human renal tubular cell line (HKC) を高糖濃度刺激すると、スプライシングを受けた XBP1 (XBP1s) が増加し脂肪合成が亢進する。一方で、メサングウム細胞では、高血糖により XBP1s 発現は低下する。そして、高糖濃度刺激による ROS 産生や細胞外基質の増加は、XBP1s の発現で抑制され、HKC 細胞とは相反する結果が報告されている。このように、培養細胞の

種類や培養条件などによっても、小胞体ストレス応答はさまざまである。XBP1sについては、マウス糖尿病性腎症モデルでも検討されており、腎皮質で低下しているという報告が多い一方で、一部の報告ではXBP1sの増加が示されており、モデルや観察時期の違い、使用されている抗体特異性の問題が指摘されている<sup>15)</sup>。なお、ヒト糖尿病性腎症の腎生検組織を用いてマイクロアレイを行った検討では、進行した腎症においてGRP78やXBP1のmRNA発現が亢進していた<sup>17)</sup>。いずれにしても糖尿病性腎症の病態に小胞体ストレスの亢進が関与していることは明らかと言える。

さらに、小胞体ストレスの亢進はNF- $\kappa$ Bを活性化させて炎症に関与したり、またROS産生を亢進させ、サイトカイン、ケモカインを活性化して炎症を引き起こす。さらに、IRE1 $\alpha$ やPERK経路は、TXNIP (thiodoxin-interacting protein)を誘導して、NLRP3インフラマソームを活性化することが報告されている<sup>15)</sup>。実際、蛋白尿を呈する糖尿病性腎症や糸球体腎炎の腎生検組織において、カスパーゼ1、IL-1 $\beta$ 、IL-18などインフラマソームに関連する蛋白発現が遠位・近位尿細管で認められ、蛋白尿の程度と相関することも報告されている<sup>18)</sup>。培養実験でも、尿細管細胞にBSAを添加すると、炎症性サイトカインや、NLRP3、GRP78発現やeIF2 $\alpha$ リン酸化が亢進することが示されている<sup>18)</sup>。

以上のことから、糖尿病状態では、小胞体ストレスの亢進により小胞体の恒常性を維持しているが、慢性的な小胞体ストレス経路の活性化は、慢性炎症そして腎障害につながるものと考えられる(図3)。

### 糖尿病性腎症におけるエピゲノムの関与

高血糖が長期間持続すると、その後血糖コントロールを厳格に行っても合併症の進展抑制が困難となることがDCCT (Diabetes Control and Complications Trial)やEDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) studyにおいて示され、「metabolic memory」「legacy effect」として知られるようになった。その機序として、高血糖によるDNAメチル化やヒストン翻訳後修飾などエピゲノム制御について徐々に解明されてきている。

エピゲノムは細胞の種類ごとに異なるため、腎臓など多種類の細胞で構成される場合は、その解析が容易ではない。しかし近年、レーザーキャプチャーマイクロダイセクション(LCM)法の進歩により腎組織から糸球体や尿細管を単離可能となった。LCM法を用いて、糖尿病性腎症(DKD)症例とコントロール症例の腎生検組織から尿細管

上皮細胞を単離して、ゲノムワイドメチル化解析を行い比較した報告では、線維化に関連した遺伝子のメチル化に違いが検出されている<sup>19)</sup>。また、高血糖によるDNAメチル化やヒストン翻訳後修飾が腎症進展に及ぼす分子機序について、培養細胞や動物を用いた研究も多く報告されている<sup>20)</sup>。

高血糖により発現が亢進するTGF- $\beta$ は、ヒストンH3のリジン4(H3K4)のメチル化酵素であるSET7の発現を亢進させる。これによりTGF- $\beta$ が発現誘導する遺伝子のH3K4me1(モノメチル化)が亢進することや、SET7のノックダウンによりTGF- $\beta$ による線維化関連遺伝子発現が抑制されることから、SET7は糖尿病性腎症の進展に大きくかわるものと考えられる<sup>20)</sup>。また、TGF- $\beta$ はヒストンアセチル化酵素であるp300をリクルートし、ヒストンH3のリジン9/14(H3K9/14)のアセチル化を亢進させ、線維化関連遺伝子のクロマチンを開き、Smad2/3のアセチル化、すなわち活性化を介して、線維化を促進する<sup>20)</sup>。

また、糖尿病の腎臓で発現が亢進しているとされる小胞体ストレス関連分子XBP1もエピゲノム制御に関与している。XBP1はSET7の発現を増加させ、CCL2/MCP-1プロモーターのH3K4me1を介してCCL2/MCP-1発現が亢進、そして炎症につながる。

さらに近年では、非ヒストンアセチル化についても解明が進んでいる。Sirt1はNAD<sup>+</sup>依存性に基質を脱アセチル化する酵素であるが、糖尿病ではSirt1の発現が減弱している。そのため糖尿病db/dbマウス腎臓やヒト腎生検組織を用いた検討でp65NF- $\kappa$ B、STAT3のアセチル化が亢進していることや、培養糸球体上皮細胞でSirt1発現を抑制すると、NF- $\kappa$ BやSTAT3のアセチル化が亢進してアポトーシスや組織炎症が増強することが報告されている<sup>9)</sup>。慶應義塾大学からも、糖尿病の近位尿細管細胞でSirt1発現が低下し、近位尿細管から糸球体へ分泌されるNAD<sup>+</sup>前駆体であるニコチンアミド・モノヌクレオチド(NMN)が減少し、これにより上皮細胞のNAD<sup>+</sup>合成が低下、そしてSirt1発現が低下すると、上皮細胞のタイトジャンクションに発現するClaudin-1の発現がエピジェネティックな制御機構により亢進し、アルブミン尿が増加するということが2013年に報告された<sup>21)</sup>。

このように、エピゲノムと転写因子は複雑に関係し合っており、糖尿病性腎症の進展に関与している。

## アディポカインの糖尿病性腎症への関与

肥満の増加や高齢化が進む現在、临床上、糖尿病性腎症の発症・進展の病態を考えるうえで、高血糖のみならず肥満や動脈硬化の因子も考慮する必要がある。脂肪細胞からはさまざまなアディポカインが分泌されており、血液を介して腎臓にも作用する<sup>22)</sup>。肥大した脂肪細胞からはIL-6やTNF- $\alpha$ が分泌され、腎臓において炎症シグナルを亢進させる。

レプチンは脂肪細胞から分泌され、視床下部に働き食欲中枢を抑制しているが、肥満ではレプチン抵抗性の状態となり、血中レプチン濃度は上昇する。レプチンは酸化ストレスを増加させたり、交感神経活性を亢進させて糸球体硬化や腎線維化、蛋白尿を増加させる。

アディポネクチンは抗炎症性アディポカインとして知られており、肥大した脂肪細胞では分泌が低下し、肥満者の血中濃度も低下する。アディポネクチンはAMP-activated protein kinase (AMPK) 活性化を介して肝臓の糖脂質代謝を改善させ、一方腎臓では、糸球体上皮細胞においてAMPK活性化を介した作用が報告されている<sup>23)</sup>。アディポネクチンノックアウトマウスでは、上皮細胞のAMPKが不活性化され、足突起の癒合が起り、アルブミン尿が出現する<sup>24)</sup>ことから、アディポネクチンが腎保護作用を示すことがわかる。一方で透析患者では、アディポネクチン高値が死亡リスクと正相関することが近年報告され、今後の更なる解明が待たれる。

近年、アディポカインは数多く同定されており、腎臓に関しては腎障害のバイオマーカーとしての報告は散見されるものの、糖尿病を含め腎障害の病態に関する分子機構の解明は遅れており、今後の基礎研究の発展が待たれる。

## おわりに

糖尿病性腎症の治療は、早期であれば集学的治療により改善が期待されることは知られているが、病期の進行とともに有効な治療法がないのが現実である。近年の基礎研究の手法は急速に幅広く進歩しており、今後、新たな切り口からの病態解明も進むものと考えられる。さらに糖尿病性腎症の組織や血中・尿中バイオマーカーの研究も進展していることから、基礎研究と臨床研究とがつながり、治療法の開発や腎予後改善に結びつくような発展が期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- Hasegawa G, Nakano K, Sawada M, et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1991 ; 40 : 1007-1012.
- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991 ; 40 : 405-412.
- Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)* 2013 ; 124 : 139-152.
- Donate-Correa J, Martin-Nunez E, Muros-de-Fuentes M, et al. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res* 2015 ; 2015 : 948417.
- Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 433-442.
- Seok SJ, Lee ES, Kim GT, et al. Blockade of CCL2/CCR2 signaling ameliorates diabetic nephropathy in db/db mice. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 1700-1710.
- Bhattacharjee N, Barma S, Konwar N, et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets : An update. *Eur J Pharmacol* 2016 ; 791 : 8-24.
- Mudaliar H, Pollock C, Panchapakesan U. Role of Toll-like receptors in diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)* 2014 ; 126 : 685-694.
- Liu R, Zhong Y, Li X, et al. Role of transcription factor acetylation in diabetic kidney disease. *Diabetes* 2014 ; 63 : 2440-2453.
- Sanchez AP, Sharma K. Transcription factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Expert Rev Mol Med* 2009 ; 11 : e13.
- Abdo S, Zhang SL, Chan JS. Reactive oxygen species and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activation in diabetic nephropathy : a hidden target. *J Diabetes Metab* 2015 ; 6.
- Zhan M, Brooks C, Liu F, et al. Mitochondrial dynamics : regulatory mechanisms and emerging role in renal pathophysiology. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 568-581.
- Higgins GC, Coughlan MT. Mitochondrial dysfunction and mitophagy : the beginning and end to diabetic nephropathy? *Br J Pharmacol* 2014 ; 171 : 1917-1942.
- Sharma K. Mitochondrial hormesis and diabetic complications. *Diabetes* 2015 ; 64 : 663-672.
- Cunard R. Endoplasmic reticulum stress in the diabetic kidney, the good, the bad and the ugly. *J Clin Med* 2015 ; 4 : 715-740.
- Lim JC, Lim SK, Han HJ, et al. Cannabinoid receptor 1 mediates palmitic acid-induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress in human renal proximal tubular cells. *J Cell Physiol* 2010 ; 225 : 654-663.
- Lindenmeyer MT, Rastaldi MP, Ikehata M, et al. Proteinuria and hyperglycemia induce endoplasmic reticulum stress. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2225-2236.
- Fang L, Xie D, Wu X, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in albuminuria induced inflammasome activation in renal proximal tubular cells. *PLoS One* 2013 ; 8 : e72344.
- Ko YA, Mohtat D, Suzuki M, et al. Cytosine methylation changes in enhancer regions of core pro-fibrotic genes characterize kid-

- ney fibrosis development. *Genome Biol* 2013 ; 14 : R108.
20. Reddy MA, Natarajan R. Recent developments in epigenetics of acute and chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 250–261.
  21. Hasegawa K, Wakino S, Simic P, et al. Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1496–1504.
  22. Rhee CM, Ahmadi SF, Kalantar-Zadeh K. The dual roles of obesity in chronic kidney disease : a review of the current literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016 ; 25 : 208–216.
  23. 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 : 406–412.
  24. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 1645–1656.