

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Παχυσαρκία και χρόνια νεφρική νόσος

Π. Μίχου, Δ. Κιτζόγλου, Μ. Πιτσινός, Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου

Α' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν.Π. Τζάνειο, Πειραιάς, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες, αποτελώντας ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας. Από το 1975, ο αριθμός των ατόμων με παχυσαρκία παγκοσμίως έχει σχεδόν τριπλασιαστεί. Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών αναγνωρίζει την παχυσαρκία ως παράγοντα επιδείνωσης της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). Οι μηχανισμοί είναι πολύπλοκοι και περιλαμβάνουν αιμοδυναμικές αλλαγές, φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η νεφροπάθεια που σχετίζεται με την παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αύξηση του μεγέθους του σπειράματος, η οποία συχνά συνοδεύεται από εντοπισμένες και τμηματικές αλλοιώσεις σπειραματοσκλήρυνσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, τα πρώιμα συμπτώματα είναι άτυπα, με τη μικρολευκωματινουρία να αποτελεί την κύρια κλινική εκδήλωση και το νεφρωσικό σύνδρομο να συναντάται σπάνια. Η απώλεια βάρους και οι αναστολές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχουν προστατευτική δράση στη ΧΝΝ που σχετίζεται με την παχυσαρκία, ωστόσο, ακόμη και έτσι, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών τελικά καταλήγει σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο παρά τη θεραπεία. Συνεπώς, είναι κρίσιμο να κατανοηθούν οι μηχανισμοί που διέπουν τη σχετιζόμενη με την παχυσαρκία ΧΝΝ, προκειμένου να αναπτυχθούν νέες στρατηγικές επιβράδυνσης ή διακοπής της εξέλιξης της νόσου. Στην παρούσα ανασκόπηση, συνοψίζουμε τα τρέχοντα δεδομένα σχετικά με τους μηχανισμούς της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία νεφρικής νόσου, τις παθολογοανατομικές της μεταβολές και τις μελλοντικές προοπτικές στη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Λέξεις κλειδιά: Χρόνια νεφρική νόσος, σπείραμα, παχυσαρκία, εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, απώλεια βάρους

Π. Μίχου, Δ. Κιτζόγλου, Μ. Πιτσινός, Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου. Παχυσαρκία και χρόνια νεφρική νόσος. *Επιστημονικά Χρονικά* 2025; 30(3): 366-393

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από υπερβάλλουσα λιπώδη μάζα που προκύπτει από υπερπλασία και υπερτροφία των λιποκυττάρων, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους [1]. Η παχυσαρκία

αποτελεί μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας, προκαλώντας σοβαρή επιβάρυνση τόσο σε υγειονομικό όσο και σε οικονομικό επίπεδο. Το 2014, ο προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν 35% στους άνδρες και 40,4% στις γυναίκες στις Ηνωμένες

Πολιτείες [2], και εκτιμάται ότι θα αυξηθεί κατά 50% έως το 2030 [3]. Στην Κίνα, ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας παρουσιάζει επίσης τάσεις ταχείας αύξησης. Περίπου το 15% των παιδιών και το 46% των ενηλίκων είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι [4]. Ως αποτέλεσμα, η παχυσαρκία έχει εξελιχθεί σε μείζον παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, και ο επιπολασμός της αυξάνεται δραματικά παγκοσμίως.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και καρδιαγγειακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη και ορισμένων μορφών καρκίνου (όπως ο καρκίνος του μαστού, του παχέος εντέρου και του ενδομητρίου) [5]. Το υπέρβαρο, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο έχουν πρόσφατα αναδυθεί ως ισχυροί, ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΤΣΧΝΝ). Έχει περάσει σχεδόν ένας αιώνας από όταν διεξήχθησαν οι πρώτες μελέτες που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και νεφρικής νόσου [6]. Έκτοτε, η έρευνα γύρω από τη συσχέτιση αυτή έχει εξελιχθεί σημαντικά. Ο Hsu και συν. [7] αναγνώρισαν το υπέρβαρο ή την παχυσαρκία ως ισχυρό και δυνητικά τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΤΣΧΝΝ, μέσω μιας μεγάλης μελέτης κοόρτης (320.252 ενήλικες) στη Βόρεια Καλιφόρνια. Αντίστοιχα, ο Iseki και συν. [8] ανέφεραν παρόμοια ευρήματα σε ιαπωνική κοόρτη και συγκεκριμένα ότι η παχυσαρκία αυξάνει επιπλέον τον σχετικό κίνδυνο για ΧΝΝ στους ηλικιωμένους (ηλικία άνω των 65 ετών). Συνοπτικά, τα συνεχώς αυξανόμενα στοιχεία επιβεβαιώνουν ότι η παχυσαρκία και η νεφρική νόσος είναι στενά συνδεδεμένες.

Η σύνδεση μεταξύ παχυσαρκίας και ΧΝΝ είναι περίπλοκη. Πολλοί είναι οι παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη νεφρικής νόσου στο πλαίσιο της παχυσαρκίας. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται η αντίσταση στην ινσουλίνη, η λιποτοξικότητα, η δυσλειτουργία των αδιποκυτταροκινών, η υπέρταση και η αυξημένη ενδοσπειραματική αρτηριακή πίεση [9, 10].

Κλινικά, η σχετιζόμενη με παχυσαρκία ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από πρωτεϊνουρία, προοδευτική σπειραματοσκλήρυνση σπειραματομεγαλία, και μειωμένη νεφρική λειτουργία [11]. Επομένως, η πρόληψη και η θεραπεία της είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Στο παρελθόν, η απώλεια βάρους (μέσω αλλαγών στον τρόπο ζωής και βαριατρικής χειρουργικής) και η φαρμακευτική αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) αποτελούσαν τις κύριες θεραπευτικές παρεμβάσεις σε αυτούς τους ασθενείς [12]. Ως εκ τούτου, με βάση τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα, στο παρόν άρθρο συζητείται σε βάθος η προκαλούμενη από την παχυσαρκία νεφρική βλάβη, όπως επίσης και οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία χρόνιας νεφρικής νόσου.

Επίπτωση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία χρόνιας νεφρικής νόσου

Η επίπτωση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία ΧΝΝ αυξάνεται ετησίως με αποτέλεσμα να εγείρονται ανησυχίες σχετικά με αυτήν. Σύμφωνα με τους Wang και συν. [13], η παχυσαρκία σχετίζεται με το 24%-33% όλων των περιστατικών νεφρικής νόσου στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι Kambham και συν. [14] διαπίστωσαν ότι η επίπτωση των βιοψιών που

υποδεικνύουν σχετιζόμενη με την παχυσαρκία σπειραματοπάθεια αυξήθηκε σταδιακά από 0,2% την περίοδο 1986–1990 σε 2,0% την περίοδο 1996–2000, δηλαδή αύξηση κατά δέκα φορές μέσα σε 15 έτη. Πρόσφατα, οι Hu και συν. [15] ανέφεραν μια ανάλυση 34.630 περιστατικών με νεφρικές βιοψίες στο Πανεπιστήμιο Zhengzhou στην Κίνα και έδειξαν ότι η ετήσια επίπτωση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία σπειραματοπάθειας αυξήθηκε από 0,86% το 2009 σε 1,65% το 2018.

Η επίπτωση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία ΧΝΝ αυξάνεται κάθε χρόνο. Κλινικά, χαρακτηρίζεται ως πρωτεϊνουρική νεφρική νόσος σε ασθενείς με παχυσαρκία, χωρίς κλινικά ή ιστολογικά ευρήματα άλλων νεφρικών διαταραχών. Συνήθως έχει βραδεία έναρξη, με τη μικρολευκωματινουρία ή την κλινικά σημαντική πρωτεϊνουρία να αποτελούν τις κύριες εκδηλώσεις, με ή χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, ενώ σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί μικροσκοπική αιματουρία ή νεφρωσικό σύνδρομο [16]. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπέρταση [17], υπερλιπιδαιμία [18] και αποφρακτική υπνική άπνοια [19]. Οι Nicholl και συν. [19] ανέφεραν την παρουσία υπνικής άπνοιας σε διαφορετικές κατηγορίες ασθενών με ΧΝΝ. Κατέταξαν 254 ασθενείς νεφρολογικής κλινικής σε τρεις ομάδες βάσει της νεφρικής τους λειτουργίας στην αιμοκάθαρση και διαπίστωσαν σημαντική αύξηση στον επιπολασμό της υπνικής άπνοιας (κυρίως αποφρακτικού τύπου), η οποία συσχετιζόταν με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, σχεδόν το 50% των ασθενών με ΧΝΝ και ΤΣΧΝΝ παρουσίαζαν νυχτερινή υποξία.

Ακόμη, ορισμένες μελέτες έχουν αναδείξει μια βαθμιδωτή συσχέτιση μεταξύ του

κινδύνου για ΧΝΝ και του αριθμού των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου [20,21]. Οι Zomorrodian και συν. [22] διερεύνησαν τον επιπολασμό της ΧΝΝ σε 6.492 άτομα και διαπίστωσαν ότι η συχνότητα της ΧΝΝ ήταν σημαντικά υψηλότερη σε όσους παρουσίαζαν μεταβολικό σύνδρομο και αυξανόταν προοδευτικά ανάλογα με τον αριθμό των επιμέρους στοιχείων του μεταβολικού συνδρόμου και την ηλικία των ασθενών. Αν και απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες για την πλήρη αποσαφήνιση των κλινικών χαρακτηριστικών της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία ΧΝΝ, η ηλικία αναφοράς, η τιμή της κρεατινίνης ορού, η πρωτεϊνουρία και η κατά μέσο όρο πρωτεϊνουρία κατά την παρακολούθηση έχουν περιγραφεί ως παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εξέλιξη της ΧΝΝ [23].

Προδιαθεσικοί παράγοντες της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία χρόνιας νεφρικής νόσου

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι το χαμηλό βάρος γέννησης, ο μικρός αριθμός νεφρώνων, ο πρόωρος τοκετός και ο ενδομήτριος περιορισμός της ανάπτυξης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, παχυσαρκίας, λευκωματινουρίας και νεφρικής νόσου αργότερα στη ζωή [24–26]. Η σημαντική μείωση του αριθμού των λειτουργικών νεφρώνων (όπως σε περιπτώσεις ετερόπλευρης νεφρικής αγενεσίας ή χειρουργικής αφαίρεσης νεφρικού παρεγχύματος) αποτελεί έναν κεντρικό παθογενετικό μηχανισμό στις υπερδιηθητικές νεφροπάθειες. Κατά την μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών που υποβλήθηκαν σε ετερόπλευρη νεφρεκτομή, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος

(ΔΜΣ) είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης πρωτεϊνουρίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας [27]. Επιπλέον, η παχυσαρκία ενδέχεται να ασκεί συνεργατική δράση στην ανάπτυξη νεφρικών επιπλοκών σε ασθενείς με ήδη επηρεασμένη λειτουργία των νεφρών τους. Μια αναδρομική μελέτη κοόρτης σχετικά με τη διάγνωση νεφρικής νόσου σε παιδιά έδειξε ότι τόσο η παχυσαρκία όσο και η προωρότητα αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο και τον ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής νόσου [28]. Είναι σαφές ότι πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία νεφροπάθειας. Τα τελευταία χρόνια, ορισμένες μελέτες έχουν εστιάσει στον ρόλο που παίζει η γενετική στην εν λόγω νεφροπάθεια. Στο πλαίσιο αυτό έχει αναφερθεί αύξηση της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με φλεγμονώδεις παράγοντες, την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολισμό των λιπιδίων σε ασθενείς με νεφροπάθεια σχετιζόμενη με την παχυσαρκία [29]. Στο μέλλον, γενετικές και μεταβολομικές μελέτες σε ασθενείς με σχετιζόμενη με την παχυσαρκία νεφροπάθεια θεωρούνται αναγκαίες, προκειμένου να δημιουργηθούν δυνατότητες για έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.

Διάγνωση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία χρόνιας νεφρικής νόσου

Επί του παρόντος, η διάγνωση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία νεφρικής νόσου θα πρέπει να πληροί τα εξής κριτήρια [30]:

1. ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ($\geq 28 \text{ kg/m}^2$ για τον κινεζικό πληθυσμό) και περίμετρος μέσης $> 90 \text{ cm}$ στους άνδρες και $> 85 \text{ cm}$ στις γυναίκες.

2. Πρωτεϊνουρία σε διάφορα κλινικά επίπεδα ($>0,3 \text{ g/24 ώρες}$)· σοβαρή πρωτεϊνουρία είναι σπάνια, υπολευκωματιναιμία και οίδημα εμφανίζονται επίσης σπάνια, και η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική ή ηπίως διαταραγμένη.

3. Στη μικροσκοπηση παρατηρείται σημαντική αύξηση του σπειραματικού όγκου, με ή χωρίς εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (ΕΤΣΣ), ενώ στην ηλεκτρονική μικροσκοπηση παρατηρείται συγχώνευση των ποδοκυττάρων.

4. Αποκλείονται άλλες πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς σπειραματικές νόσοι, όπως η IgA και η διαβητική νεφροπάθεια.

Η νεφρική ροή πλάσματος και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) θεωρούνται συχνά κλασικοί δείκτες για την αξιολόγηση του επιπέδου της νεφρικής λειτουργίας. Από το 1957, έχουν αναπτυχθεί περισσότερες από 70 εξισώσεις βασισμένες στα επίπεδα κρεατινίνης ή/και κυστατίνης C για την εκτίμηση του GFR [31]. Ωστόσο, υπάρχει μια αντιπαράθεση σχετικά με το κατά πόσο αυτές οι εξισώσεις αντανακλούν με ακρίβεια τη νεφρική λειτουργία σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα [32]. Για το λόγο αυτό, ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τη χρήση τεχνικών αναφοράς, όπως η κάθαρση ινουλίνης στο πλάσμα, για ασθενείς με παχυσαρκία, παρότι οι μέθοδοι αυτές χρησιμοποιούνται σπάνια λόγω περιορισμένης διαθεσιμότητας και πρακτικής δυσκολίας στην καθημερινή κλινική πράξη. Αν και η μέτρηση της πρωτεϊνουρίας χρησιμοποιείται ευρέως ως μη επεμβατική μέθοδος αξιολόγησης νεφρικής νόσου, δεν αποτελεί απαραίτητα πρώιμο δείκτη νεφρικής βλάβης.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, πολλές μεταβολικές αλλαγές προηγούνται της εμφάνισης νεφρικών παθολογικών αλλοιώσεων

[33]. Για τον λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια έχουν ενταθεί οι προσπάθειες ανεύρεσης νέων βιοδεικτών για τη διάγνωση νεφρικής βλάβης, όπως το ουρικό μόριο νεφρικής βλάβης-1, η ουρική κυστατίνη C, η ουρική N-ακετυλ-β-D-αμινογλυκοσιδάση και η ουρική λιποπρωτεΐνη που σχετίζεται με τη ζελατινάση των ουδετερόφιλων [34–36]. Οι πρωτεωμικές και μεταβολομικές μελέτες αποτελούν επίσης χρήσιμα εργαλεία για την πρόβλεψη νεφρικής βλάβης, μιας και οι πρωτεωμικές αλλαγές ενδέχεται να προηγούνται της ανάπτυξης κλινικά σημαντικών νόσων. Πολλές πρωτεΐνες και πεπτίδια που ανευρίσκονται στα ούρα θεωρούνται πολύτιμοι βιοδείκτες στη διαχείριση διαφόρων νοσημάτων (συμπεριλαμβανομένης της ΧΝΝ). Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τη χρήση ουρικών πρωτεωμικών αλλαγών στην πρόωμη ανίχνευση της ΧΝΝ. Για παράδειγμα, ο ταξινομητής CKD273, ένας πίνακας που περιλαμβάνει 273 ουρικά πεπτίδια, έχει επικυρωθεί σε διατομεακές και προοπτικές μελέτες, επιτρέποντας την πρόωμη διάγνωση της ΧΝΝ και την πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου [37, 38]. Η μετατροπή ιστολογικών ευρημάτων σε βιοδείκτες σχετικούς με την νόσο για χρήση στην κλινική πράξη αποτελεί μία πολύπλοκη, χρονοβόρα και δαπανηρή διαδικασία και απαιτείται ακόμη σημαντική πρόοδος προτού οι βιοδείκτες αυτοί να μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά στη διάγνωση της νόσου.

Ως νέος βιοδείκτης, η έκτοπη συσσώρευση λιπιδίων στον νεφρό (λιπώδης νεφρός) προσφέρει σημαντικές διαγνωστικές δυνατότητες. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των νεφρών και η υπερηχογραφική ελαστογραφία, η αξονική τομογραφία και η μαγνητική

τομογραφία αποτελούν τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες απεικονιστικές μεθόδους για την αξιολόγηση του λιπώδους νεφρού [39]. Ο υπέρηχος είναι μια μη επεμβατική, απλή και ασφαλής απεικονιστική εξέταση που μπορεί να επαναλαμβάνεται όσες φορές απαιτείται. Ως εκ τούτου, αποτελεί την κύρια απεικονιστική μέθοδο αξιολόγησης των νεφρών [40]. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιείται για τη διάγνωση νεφρικής νόσου μέσω της παρατήρησης αλλαγών στο μέγεθος των νεφρών, στη μορφολογική δομή, στο πάχος και την ηχογένεια του παρεγχύματος, ενώ η υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη διαδερμική νεφρική βιοψία έχει σημαντική διαγνωστική αξία στη ΧΝΝ [41]. Αντίστοιχα, η αξονική τομογραφία επιτρέπει την ακριβή, μη επεμβατική και υψηλής ποιότητας αξιολόγηση της νεφρικής δομής και λειτουργίας καθώς και των αποθεμάτων έκτοπου λιπώδους ιστού που σχετίζονται με την σχετιζόμενη με την παχυσαρκία ΧΝΝ, μέσω ποσοτικοποίησης της πυκνότητας του λιπώδους ιστού σε μονάδες Hounsfield [42]. Η μαγνητική τομογραφία από την άλλη παρέχει σαφέστερη απεικόνιση των νεφρών, διακρίνει τη φλοιώδη από τη μυελώδη μοίρα χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού μέσου και δεν περιλαμβάνει ιονίζουσα ακτινοβολία [43,44].

Πιθανοί μηχανισμοί της επαγόμενης από την παχυσαρκία νεφροπάθειας

Ο λιπώδης ιστός επηρεάζει τους νεφρούς μέσω μιας σειράς εκκρινικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων κυτταροκινών, αδιποκινών και μεταβολιτών, οι οποίοι είναι σημαντικοί για τη διατήρηση φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, αυξημένα

επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (tumor necrosis factor- α, TNF-α), ιντερλευκίνης-6 (interleukin-6, IL-6), αδιπονεκτίνης και αγγειοτενσίνης II, καθώς και απορρυθμισμένοι μεταβολίτες, σχετίζονται με την επαγόμενη από την παχυσαρκία νεφρική βλάβη. Αυτοί οι παράγοντες ενισχύουν τη νεφρική φλεγμονή, την ινσουλινοαντίσταση και την ενεργοποίηση του συστήματος RAAS, οδηγώντας τελικά σε νεφρική βλάβη.

Η φλεγμονώδης απόκριση και η αντίσταση στην ινσουλίνη

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί τον κύριο χώρο αποθήκευσης πλεονάζουσας ενέργειας υπό μορφή τριγλυκεριδίων και αποτελείται κυρίως από λιποκύτταρα [45]. Ως αποτέλεσμα μεταβολών στην πρόσληψη τροφής ή στον μεταβολισμό του οργανισμού, κατά τη διάρκεια ενεργειακής ισορροπίας ο λιπώδης ιστός συσσωρεύει ενέργεια σε λιπιδικά σταγονίδια πλούσια σε λιποκύτταρα. Γενικά, ανάλογα με τη δομή και τη λειτουργία των λιποκυττάρων, ο λιπώδης ιστός μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε δύο κύριους τύπους, τον λευκό λιπώδη ιστό και τον φαιό λιπώδη ιστό. Ο λευκός λιπώδης ιστός, ο πιο γνωστός τύπος λιπώδους ιστού στον οργανισμό, αποτελείται από λευκά λιποκύτταρα, τα οποία λειτουργούν ως αποθήκη ενέργειας [46]. Πλήθος μελετών έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από μια κατάσταση γνωστή ως χαμηλόβαθμη συστηματική φλεγμονή, η οποία συνδέεται άμεσα με τον λευκό λιπώδη ιστό [47]. Ο λευκός λιπώδης ιστός βρίσκεται κατανεμημένος σε όλο το σώμα σε συνδυασμό με διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, και λειτουργεί ως ενδοκρινές όργανο που εκκρίνει

ποικίλες βιολογικά δραστικές ουσίες, οι οποίες λόγω της προέλευσής τους ονομάζονται αδιποκίνες ή αδιποκυτταροκίνες [48, 49].

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο λιπώδης ιστός που συσσωρεύεται γύρω από τους νεφρούς εκκρίνει αδιποκίνες, οι οποίες συμμετέχουν στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης και της αγγειακής ομοιόστασης. Ωστόσο, σε κατάσταση παχυσαρκίας, ο λιπώδης ιστός ενδέχεται να απελευθερώνει υπερβολικές ποσότητες προφλεγμονωδών αδιποκινών, όπως ο TNF-α και η IL-6, ενώ παράλληλα μειώνεται η παραγωγή ευεργετικών αδιποκινών, όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη [50]. Μεταξύ άλλων, αυτές οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες εμπλέκονται στη διαδικασία κυτταρικής υπερτροφίας, συσσώρευσης εξωκυττάριας ουσίας και νεφρικής ίνωσης και συσχετίζονται θετικά με τον λόγο αλβουμίνη προς κρεατινίνη ούρων, ο οποίος αποτελεί σημαντικό δείκτη νεφρικής βλάβης [51]. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι αδιποκίνες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της επαγόμενης από την παχυσαρκία νεφρικής βλάβης [52, 53]. Για παράδειγμα, αυξημένα επίπεδα TNF-α και IL-6 σχετίζονται με ταχύτερη εξέλιξη της ΧΝΝ [54, 55]. Μεταξύ των κυτταροκινών που σχετίζονται στενά με την παχυσαρκία, οι TNF-α, IL-6 και αδιπονεκτίνη παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και αναλύονται περαιτέρω. Ο TNF-α, ως ο πρώτος και προεξέχων διαμεσολαβητής της φλεγμονής στη φλεγμονώδη διαδικασία, επάγει την ταχεία παραγωγή και απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα ουδετερόφιλα, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, προάγοντας έτσι τη νεφρική βλάβη

[56]. Αντίστοιχα, η IL-6 αποτελεί επίσης έναν σημαντικό φλεγμονώδη παράγοντα στο αρχικό στάδιο της φλεγμονής και εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα σε διάφορες χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους. Πολλές πειραματικές μελέτες και κλινικές παρατηρήσεις έχουν δείξει ότι οι TNF-α και IL-6 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της χρόνιας νεφρικής νόσου μέσω της ενεργοποίησης φλεγμονωδών διεργασιών. Ενδεικτικά, μία μελέτη έδειξε ότι η πρωτεΐνη χημειοταξίας μονοκυττάρων-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) μπορεί να διεγείρει τη σύνθεση και την απελευθέρωση TNF-α και IL-6 σε νεφρικά κύτταρα, να ενεργοποιήσει την προγραμματισμένη φλεγμονώδη απόκριση και να προκαλέσει έτσι περαιτέρω νεφρική βλάβη [57]. Ο TNF-α μπορεί επίσης να επάγει την έκφραση της MCP-1 στα μεσαγγειακά κύτταρα του νεφρού μέσω της σηματοδοτικής οδού p38 ενεργοποιούμενης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK) [58]. Από την άλλη πλευρά, η απουσία του TNF-α μείωσε σε διαφορετικούς βαθμούς τους νεφρικούς δείκτες που σχετίζονται με την παχυσαρκία ελαττώνοντας έτσι τη σπειραματική και σωληναριακή βλάβη και περιορίζοντας τη νεφρική ίνωση [59, 60]. Επιπλέον, ως αναπόσπαστο τμήμα του πολύπλοκου φλεγμονώδους δικτύου, ο TNF-α είναι ικανός να ενεργοποιήσει έναν καταρράκτη κυτταροκινών που ρυθμίζει τη σύνθεση και την έκφραση των σχετιζόμενων με αυτόν κυτταροκινών και των υποδοχέων τους. Η εξουδετέρωση του TNF-α σε αρουραίους με νεφρική ανεπάρκεια έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη δραστηριότητα του πυρηνικού παράγοντα κ-Β (NF-κΒ) και βελτιώνει την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO), το οποίο με τη σειρά του μπορεί να μειώσει τη

νεφρική φλεγμονή και ίνωση, όπως επίσης και το οξειδωτικό στρες [61, 62]. Παρομοίως, η αναστολή του υποδοχέα της IL-6 αποτρέπει την εξέλιξη της πρωτεϊνουρίας και της νεφρικής λιπώδους εναπόθεσης, καθώς επίσης και τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων που σχετίζεται με σοβαρή υπερλιποπρωτεϊναιμία [63]. Συνεπώς, η παχυσαρκία ενδέχεται να προκαλεί νεφρική βλάβη μέσω προαγωγής της παραγωγής IL-6 και TNF-α. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν επίσης παράγοντες που ρυθμίζουν τη φλεγμονώδη δραστηριότητα ώστε να αποτρέπεται η υπερβολική αντίδραση.

Η αδιπονεκτίνη είναι η πιο άφθονη αδιποκυτταροκίνη στο πλάσμα, εκκρίνεται πρωτίστως από τον λιπώδη ιστό και θεωρείται ότι συμμετέχει σε αντιφλεγμονώδεις, αντιαθηρογόνες και ινσουλινοευσθητοποιητικές δράσεις τόσο σε *in vivo* όσο και σε *in vitro* πειραματικές μελέτες [64, 65]. Σε αντίθεση με τον TNF-α και την IL-6, οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης στον ορό μειώνονται με την παχυσαρκία, ενώ πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης στον ορό υποδηλώνουν επίσης νεφρική δυσλειτουργία [66]. Επιπρόσθετα, η αδιπονεκτίνη μπορεί να διεγείρει την έκφραση της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10 και να αναστρέφει τις προφλεγμονώδεις δράσεις του TNF-α, της IL-6 και άλλων κυτταροκινών σε υγιή άτομα, καθώς και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 και καρδιαγγειακή νόσο [67]. Η αδιπονεκτίνη έχει πλέον αναγνωριστεί ότι διαθέτει νεφροπροστατευτική δράση έναντι της λιποτοξικότητας και του οξειδωτικού στρες, ενισχύοντας την οδό AMPK/PPAR και τη

δραστηριότητα της κεραμιδάσης. Όντως, οι AMPK και PPAR αποτελούν τους κύριους στόχους που ενεργοποιούνται από τους υποδοχείς AdipoR1 και AdipoR2, αντίστοιχα [68]. Στη ρύθμιση του βιολογικού μεταβολισμού, η AMPK αποτελεί ένα μόριο κλειδί, ικανό να μεσολαβεί την ενδοκυτταρική σηματοδότηση της οδού των πρωτεϊνών της οικογένειας FOXO, ρυθμίζοντας την έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων [69] ή αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του NF-κB και προάγοντας αντιφλεγμονώδεις δράσεις [70]. Η AdipoR2 επαγόμενη ενεργοποίηση της PAA ενισχύει την οξειδωτική ικανότητα των μιτοχονδρίων, μειώνοντας έτσι το οξειδωτικό στρες και συμβάλλοντας περαιτέρω στη μείωση της συσσώρευσης λιπιδίων στο όργανο στόχο [71, 72]. Επομένως, η πιθανή μείωση των επιπέδων αδιπνεκτίνης που προκαλείται από την παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική βλάβη σε παχύσαρκα άτομα, ενώ η υπερβολική παραγωγή αδιπνεκτίνης στον λιπώδη ιστό μπορεί ακόμη και να επιδεινώσει τη νεφρική φλεγμονή στα άτομα αυτά [73].

Υπάρχει όμως ακόμη ένα σημείο άξιο αναφοράς. Στην κατάσταση παχυσαρκίας, η συστηματική χρόνια φλεγμονή σχετίζεται ισχυρά με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πολλοί φλεγμονώδεις βιοδείκτες ανευρίσκονται αυξημένοι στο αίμα παχύσαρκων ασθενών με συνυπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η IL-6 και ο TNF-α [74]. Παρομοίως, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διαταραγμένος μεταβολισμός των λιπιδίων στον λιπώδη ιστό οδηγεί σε συσσώρευση κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων, ενεργοποιώντας καταρράκτες

φλεγμονώδους σηματοδότησης. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο λιπώδης ιστός αποτελεί σημαντική πηγή προφλεγμονωδών παραγόντων, οι οποίοι συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη και σε περαιτέρω επιβλαβείς συνέπειες [75, 76]. Οι ανατροφοδοτικές επιδράσεις των προφλεγμονωδών κυτταροκινών επιδεινώνουν αυτή την παθολογική κατάσταση, προάγοντας την ακόμα μεγαλύτερη έκκρισή τους και διαταράσσοντας με τον ίδιο τρόπο την ινσουλινοευαισθησία [76]. Σε μία μελέτη που αξιολόγησε την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω του δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη, διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με ΧΝΝ και παχυσαρκία εμφάνιζαν χαμηλότερο δείκτη ινσουλινοευαισθησίας [77]. Αντίθετα, η προσαρμογή για τη σωματική δραστηριότητα και τη διατροφή μείωσε εν μέρει τη συσχέτιση της ΧΝΝ με την ινσουλινοευαισθησία και τα επίπεδα ινσουλίνης [78]. Η πειραματική μελέτη σε ζώα επίσης έδειξε ότι η τροποποίηση των οδών μεταγωγής σήματος της ινσουλίνης μπορούσε να μετριάσει την ινσουλινοαντίσταση και τη ΧΝΝ που επάγονται από διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (HFD) σε παχύσαρκους αρουραίους [79]. Ως εκ τούτου, η υπόθεση ότι η ινσουλινοαντίσταση αποτελεί παθογενετικό παράγοντα στην ανάπτυξη της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία νεφρικής νόσου μπορεί να επιβεβαιωθεί.

Σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης (ΡΑΑ)

Το σύστημα ΡΑΑ αποτελεί έναν ρυθμιστικό μηχανισμό της αρτηριακής πίεσης

που παράγεται από τους νεφρούς. Μέσω αυτού επάγεται η σύσπαση του αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και η κατακράτηση νερού και νατρίου με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Τα περισσότερα συστατικά του ΡΑΑ παρουσιάζουν μέτρια αύξηση κυρίως στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό ζώων και ανθρώπων, γεγονός που συνιστά χαρακτηριστικό γνώρισμα της παχυσαρκίας [80]. Οι Tain και συν. παρατήρησαν ότι η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (high-fat diet, HFD) ήταν ικανή να ενεργοποιήσει το ΡΑΑ, ότι τα περισσότερα συστατικά του δεν διέφεραν μεταξύ των φύλων και ότι προκαλούσε νεφρική βλάβη ως απάντηση στην έκθεση σε HFD, αν και σε άλλη πειραματική μελέτη σε ζώα αναφέρθηκε ότι η ρύθμιση του ΡΑΑ στον νεφρό ήταν εξαρτώμενη από το φύλο [81]. Παθοφυσιολογικά, ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες στη ΧΝΝ και στην παχυσαρκία δεν είναι το κυκλοφορούν RAAS, αλλά το ενδονεφρικό ΡΑΑ, λόγω του ρόλου του στην επαναρόφηση νατρίου, καθώς και στη φλεγμονή και ίνωση του νεφρού [82]. Επιπλέον, σε σύγκριση με μη παχύσαρκα ζώα, η υπερενεργοποίηση του ΡΑΑ σε παχύσαρκα ζώα ενδέχεται να αποτελεί παράγοντα πρόκλησης σπειραματομεγαλίας και καταπόνησης των ποδοκυττάρων, οδηγώντας τελικά σε σπειραματοσκλήρυνση.

Συνοπτικά, όλο και περισσότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ενεργοποίηση του ΡΑΑ παίζει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία νεφρικής νόσου. Πιο συγκεκριμένα, η ρενίνη, που εκκρίνεται από τα κοκκιώδη κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής, διαθέτει πρωτεολυτική ενζυματική δράση και

μετατρέπει το κυκλοφορούν αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη I, η οποία στη συνέχεια υδρολύεται περαιτέρω προς ενεργή αγγειοτενσίνη II [83]. Πρώτον, η ρενίνη αποτελεί το ένζυμο που καθορίζει την ταχύτητα ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και τα επίπεδά της μπορούν να ρυθμίσουν τη δραστηριότητα του ΡΑΑ. Δεύτερον, η αγγειοτενσίνη II, η οποία παράγεται κυρίως στα λιποκύτταρα και μεταφέρεται στους νεφρούς μέσω της κυκλοφορίας, μπορεί να προάγει την έκκριση αλδοστερόνης. Η αγγειοτενσίνη II ασκεί τις δράσεις της στους νεφρούς μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων της, συμπεριλαμβανομένων του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (AT1) και του υποδοχέα τύπου 2 της αγγειοτενσίνης II (AT2). Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η έκφραση του υποδοχέα AT1 αυξάνεται τόσο στα λιποκύτταρα όσο και στους νεφρούς [84], πιθανώς λόγω διαταραγμένης πολώσεως των μακροφάγων, αυξημένης διήθησης από μακροφάγα και ενισχυμένης φλεγμονής. Μάλιστα, η έλλειψη του υποδοχέα AT1a (AT1AR, το κύριο ισόμορφο του AT1) ενίσχυσε την επαγόμενη από την υπερλιπιδαιμία δομική νεφρική βλάβη σε ποντικούς [85]. Ωστόσο, η από του στόματος χορήγηση υψηλής δόσης λοσαρτάνης (εκλεκτικού ανταγωνιστή του υποδοχέα AT1) επιβράδυνε την πόλωση των μακροφάγων προς προφλεγμονώδη φαινότυπο και τη διήθηση του λιπώδους ιστού και των νεφρών, αναστέλλοντας την υπερέκφραση του AT1AR στα μακροφάγα [86].

Εκτός αυτών, η αλδοστερόνη είναι μία στεροειδής ορμόνη (της οικογένειας των μεταλλοκορτικοειδών) που ενισχύει την ικανότητα των νεφρών να επαναροφούν ιόντα

νατρίου και μόρια νερού. Η αλδοστερόνη ενισχύει τα αποτελέσματα της αγγειοτενσίνης II, επάγει την αγγειακή φλεγμονή και αναδιαμόρφωση και διεγείρει τους υποδοχείς μεταλλοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptors, MR) στους νεφρούς [87]. Η ενεργοποίηση των MR μπορεί να συμβάλει στη νεφρική αγγειοδιαστολή και να επιδεινώσει περαιτέρω την απεκκριτική λειτουργία των νεφρών στην παχυσαρκία. Όταν η αλδοστερόνη ενεργοποίησε τους MR που εκφράζονται στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας, αυτά τα κύτταρα αύξησαν την παραγωγή NO, οδηγώντας σε αυξημένη νεφρική αγγειοδιαστολή και σπειραματική διήθηση [88]. Αντίθετα, η αναστολή της σύνθεσης του NO μπορεί να εξαλείψει την επαγόμενη από την αλδοστερόνη υπέρταση [80]. Επιπλέον, η σηματοδότηση μέσω των MR μπορεί να διεγερθεί από τη Rac1 και να αυξήσει τα επίπεδα της Rac1 στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρών σε παχύσαρκα άτομα. Από άλλη οπτική, η αναστολή της Rac1 μειώνει την πρωτεΐνουρία και τη νεφρική βλάβη [89]. Τα υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης μπορούν να επιταχύνουν την έναρξη και την εξέλιξη των νεφρικών νόσων και να προδιαθέσουν σε διαβήτη και υπερλιπιδαιμία [90, 91]. Συνολικά, όπως υποδεικνύεται από τις παθοφυσιολογικές επιδράσεις των MR, η αναστολή της δράσης της αλδοστερόνης μέσω ανταγωνιστών των MR ή μέσω αποκλεισμού του PAA μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Λιποτοξικότητα

Λόγω διαταραχών στο μεταβολισμό των λιπιδίων, η ποσότητα του λίπους υπερβαίνει τα φυσιολογικά όρια και εναποτίθεται σε όργανα

στα οποία δε θα έπρεπε φυσιολογικά να συσσωρεύεται, προκαλώντας έτσι τοξικότητα και βλάβη. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως λιποτοξικότητα [92]. Σε επίπεδο οργανισμού, έχει προταθεί ότι η λιποτοξικότητα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία, επηρεάζοντας συνήθως τους νεφρούς, το ήπαρ, την καρδιά και τους σκελετικούς μύες. Κατά συνέπεια, η νεφρική λιποτοξικότητα μπορεί να προκαλεί χρόνια νεφρική βλάβη, μια διαδικασία που περιλαμβάνει τη συσσώρευση ενδοκυττάρων ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids, FFA), τριγλυκεριδίων και τοξικών μεταβολιτών, όπως οι κεραμίδες, στα σπειραματικά και σωληναριοδιάμεσα κύτταρα του νεφρού [93, 94]. Ο ρόλος της διαταραχής του λιπιδικού μεταβολισμού στην πρόκληση νεφρικής βλάβης σε παχύσαρκα άτομα έχει αναφερθεί εκτενώς [95]. Όλο και περισσότερα δεδομένα δείχνουν ότι όλοι οι κυτταρικοί μηχανισμοί βλάβης που σχετίζονται με τη λιποτοξικότητα μπορούν να προκαλέσουν νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες, της ίνωσης, των μεταβολών σε ενδοκυτταρικές σηματοδοτικές οδούς και της λιπιδιοεπαγόμενης απόπτωσης [96]. Ειδικά σε συνθήκες παχυσαρκίας, παρουσία υπερβολικής παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) ή φλεγμονώδους απόκρισης, ο νεφρός έχει αυξημένη πιθανότητα να εκτεθεί σε κυτταρικό στρες [97].

Παρόλα αυτά, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ του λιπώδους ιστού και των νεφρών, γνωστή ως άξονας λιπώδους ιστού-νεφρού, συμμετέχει τόσο στην απόκριση έναντι της βλάβης όσο και στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας [98]. Η

υπερβολική συσσώρευση λιπιδίων οδηγεί σε λιποτοξικότητα, όπου τα βραχείας αλυσίδας λιπαρά οξέα διαχέονται εντός των κυττάρων παθητικά μέσω του CD36 και των πρωτεϊνών μεταφοράς λιπαρών οξέων [99], ενώ τα μακράς αλυσίδας λιπαρά οξέα μπορούν να εισέλθουν στο κύτταρο αποκλειστικά μέσω του CD36 [100]. Η οδός CD36 εμπλέκεται στην πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων και οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας και η αυξημένη ενεργοποίησή της έχει φανεί ότι συμβάλλει στη μείωση της λιποτοξικότητας και της βλάβης των εγγύς σωληναρίων και των ποδοκυττάρων, ενώ η αναστολή ή απουσία του CD36 ελαττώνει τη νεφρική βλάβη [101]. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα, η απαλοιφή του CD36 ανέστρεψε σχεδόν πλήρως την έκτοπη λιπιδική εναπόθεση στους νεφρούς παχύσαρκων ποντικών με φλεγμονή και απέτρεψε τη νεφρική βλάβη [102]. Ακολουθώντας τα FFA ενδοκυτταρώνονται μέσω μεταφορέων ακετυλίωσης, με ιδιαίτερη έμφαση στο μακράς αλυσίδας λιπαρό ακέτυλο-CoA (long-chain fatty acyl CoA, LCFA-CoA), το οποίο σχηματίζεται μέσω εστεροποίησης από τη συνθετάση LCFA-CoA της κυτταρικής μεμβράνης. Η LCFA-CoA μεταφέρεται στη μιτοχονδριακή μήτρα μέσω της καρνιτίνης για οξείδωση λιπαρών οξέων (FAO). Η μιτοχονδριακή FAO παράγει στη συνέχεια μεγάλες ποσότητες ATP, το οποίο αποτελεί πηγή αυξημένης παραγωγής ROS, οδηγώντας έτσι σε πρόωμη νεφρική βλάβη [103, 104]. Επιπροσθέτως, υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί εκ των οποίων όλοι μπορούν να προάγουν τη συσσώρευση ROS σε κατάσταση παχυσαρκίας. (1) Η διέγερση της παραγωγής μαλόνυλο-CoA από τα λιποκύτταρα λόγω ανεπάρκειας ινσουλίνης, γεγονός που προάγει αυξημένη οξείδωση ελεύθερων λιπαρών οξέων.

(2) Η υπερβολική παραγωγή κορεσμένων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας και (3) η ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης μέσω λιπιδιοεξαρτώμενων μηχανισμών και παραγωγής κεραμιδίων [105]. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η επίδραση της λιποτοξικότητας στους νεφρούς μπορεί να οφείλεται στη συσσώρευση ROS, η οποία έμμεσα οδηγεί σε νεφρική βλάβη.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Συστάσεις τρόπου ζωής

Δεδομένου ότι η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία σπειραματοπάθεια οφείλεται στην υπερβολική σωματική λιπώδη μάζα, οι συστάσεις για αλλαγή του τρόπου ζωής με στόχο τη μείωση του σωματικού βάρους σε παχύσαρκα άτομα με ΧΝΝ ή αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της θεωρούνται δικαιολογημένες. Πράγματι, η απώλεια βάρους έχει αναδειχθεί σε βασική προϋπόθεση στη μάχη εναντίον της παχυσαρκίας. Ωστόσο, η ακριβής ποσότητα απώλειας βάρους που απαιτείται ώστε να μειωθεί ή έστω να καθυστερήσει η νεφρική βλάβη παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Οι μη φαρμακευτικές θεραπευτικές στρατηγικές αποτελούν κεντρικό στοιχείο στη διαχείριση της ΧΝΝ και της παχυσαρκίας. Μία υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή, καθώς και η φυσική άσκηση, αποτελούν τα πρώτα βήματα αντιμετώπισης της νόσου που συνδέεται με την παχυσαρκία. Μια σειρά δεδομένων δείχνουν ότι σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας και η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας συσχετίζονται με μειώσεις του ΔΜΣ [106–110]. Με την εμφάνιση νέων θεραπειών που βασίζονται στις ινκρετίνες, οι τροποποιήσεις

στον τρόπο ζωής θεωρούνται ολοένα και περισσότερο συμπληρωματικές των φαρμακευτικών θεραπειών και της βαριατρικής χειρουργικής, παρά ως η αρχική θεραπευτική προσέγγιση. Εντούτοις, οι παρεμβάσεις αυτές θα πρέπει να συμπληρώνουν και όχι να αντικαθιστούν τις αλλαγές στον τρόπο ζωής. Η παρέμβαση στον τρόπο ζωής παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, διαμορφώνοντας τη βάση για την αποτελεσματική θεραπεία [111].

Βαριατρική χειρουργική

Οι Clerte και συν. μελέτησαν την επίδραση στη μετρούμενη σπειραματική διήθηση (mGFR) σε 16 παχύσαρκα άτομα ($\Delta\text{M}\Sigma$: $43,9 \pm 7,3 \text{ kg/m}^2$) έξι μήνες μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η νεφρική λειτουργία παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση μετά τη χειρουργική επέμβαση, παράλληλα με στατιστικά σημαντική μείωση του $\Delta\text{M}\Sigma$ ($\Delta\text{M}\Sigma$ μετά την επέμβαση: $35,2 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$). Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με υπερδιήθηση, ο GFR είχε ομαλοποιηθεί κατά την παρακολούθηση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η σπειραματική δυσλειτουργία μπορεί να είναι αναστρέψιμη σε ορισμένα άτομα. Οι ερευνητές έδειξαν επίσης την υπεροχή του μετρούμενου GFR μέσω κάθαρσης ιοξόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με τις εξισώσεις MDRD και CKD-EPI σε παχύσαρκα άτομα. Οι δύο τελευταίες εξισώσεις φαίνεται να υποτιμούν τον GFR σε παχύσαρκους ασθενείς και δεν ανιχνεύουν την υπερδιήθηση στις περισσότερες περιπτώσεις. Άλλες μελέτες έχουν επίσης δείξει τη θετική επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στη μείωση του $\Delta\text{M}\Sigma$ με ταυτόχρονη βελτίωση της

νεφρικής λειτουργίας [112, 113]. Η βαριατρική χειρουργική έχει σημαντικά θετικότερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με τις παρεμβάσεις που αφορούν αποκλειστικά στον τρόπο ζωής, πιθανότατα λόγω της μεγαλύτερης και μακροβιότερης απώλειας βάρους που επιτυγχάνει. Ως εκ τούτου, η ουσιαστική απώλεια βάρους που προκύπτει από τη βαριατρική χειρουργική μπορεί να θεωρηθεί ελκυστική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία και ΧΝΝ. Ωστόσο, ο κίνδυνος μετεγχειρητικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η πνευμονική εμβολή και οι λοιμώξεις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Συνολικά, η βαριατρική χειρουργική ενέχει ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο για ασθενείς με ΧΝΝ σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, τα οφέλη όμως της απώλειας βάρους πιθανώς υπερτερούν αυτού του αυξημένου κινδύνου [114].

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Αναστολή του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης

Δεδομένου του κεντρικού ρόλου του ΡΑΑ στην παθοφυσιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία σπειραματοπάθειας, η φαρμακευτική αναστολή του ΡΑΑ αποτελεί μια λογική θεραπευτική προσέγγιση. Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α -ΜΕΑ) και ανταγωνιστές του υποδοχέα τύπου I της αγγειοτενσίνης II (ΑΤII), οι οποίοι προστατεύουν τη νεφρική λειτουργία μειώνοντας την υπερδιήθηση και την

πρωτεΐνουρία. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO, οι αναστολείς του ΡΑΑ συνιστώνται σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ και αλβουμινουρία λόγω των τεκμηριωμένων οφελών τους στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [115]. Ωστόσο, η κλινική τους αποτελεσματικότητα σε παχύσαρκους ασθενείς χωρίς πρωτεΐνουρία, οι οποίοι έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝ, παραμένει ασαφής [116]. Αυτό εγείρει ερωτήματα σχετικά με το κατά πόσο τα θεραπευτικά οφέλη των αναστολέων του ΡΑΑ επεκτείνονται και σε αυτήν την υποομάδα ασθενών, καθώς η απουσία πρωτεΐνουρίας ενδέχεται να υποδηλώνει διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ή διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης (mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs), συμπεριλαμβανομένων των στεροειδών όπως η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη, καθώς και των μη στεροειδών (non-steroidal options mineralocorticoid receptor antagonists, nsMRAs) όπως η φινερενόνη, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας σε παχύσαρκους ασθενείς με πρωτεϊνουρικές νεφροπάθειες. Η δράση τους επιτυγχάνεται μέσω σημαντικής και διατηρήσιμης μείωσης της πρωτεΐνουρίας. Οι Morales και συν. έδειξαν ότι η προσθήκη σπιρονολακτόνης στο θεραπευτικό σχήμα μπορεί να προσφέρει πρόσθετα νεφροπροστατευτικά οφέλη σε παχύσαρκους ασθενείς με πρωτεΐνουρία που ήδη λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του ΡΑΑ [117]. Μη στεροειδή φάρμακα, όπως η φινερενόνη, προσφέρουν υποσχόμενες θεραπευτικές επιλογές για τη βελτίωση των καρδιονεφρικών εκβάσεων σε άτομα με ΧΝΝ και ΣΔ, τα οποία

ήδη λαμβάνουν βέλτιστη θεραπεία με α-ΜΕΑ ή ΑΤΠ. Αξιοσημείωτο είναι ότι η υπερκαλιαιμία εμφανίζεται λιγότερο συχνά με τους nsMRAs σε σύγκριση με τους στεροειδείς ανταγωνιστές. Σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ τύπου 2, η θεραπεία με μη στεροειδείς MRAs έχει συσχετιστεί με μείωση σημαντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επιβράδυνση της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας, χωρίς όμως συνοδό απώλεια βάρους. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αποσαφηνιστεί η επίδραση της φινερενόνης σε μη διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο [118].

Αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2

Οι αναστολείς (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2) SGLT-2, συμπεριλαμβανομένων της εμπαγλιφλοζίνης, της καναγλιφλοζίνης και της νταπαγλιφλοζίνης, αποτελούν σχετικά νέους αντιδιαβητικούς παράγοντες που έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν σημαντικά τα κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα, τις εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και παχυσαρκία. Στην κλινική μελέτη CREDENCE, τα ανεπιθύμητα νεφρικά συμβάματα (διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού, νεφρική ανεπάρκεια και θάνατος από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια) μειώθηκαν κατά περισσότερο από 30% σε ασθενείς με προχωρημένη διαβητική νεφρική νόσο που λάμβαναν καναγλιφλοζίνη [119]. Η μελέτη EMPA-REG έδειξε ότι η εμπαγλιφλοζίνη προσφέρει σημαντικά οφέλη στη νεφρική

λειτουργία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, μειώνοντας την εξέλιξη της νεφροπάθειας, τον διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού, τη μακρολευκωματινουρία και την ανάγκη για νεφρική υποκατάσταση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [120]. Η μεγάλης κλίμακας κλινική μελέτη DAPA-CKD, η οποία περιέλαβε περισσότερους από 4.000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, με ή χωρίς διαβήτη, ανέδειξε σημαντική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας σε όσους έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη, ανεξάρτητα από την παρουσία διαβήτη. Το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο περιλάμβανε παρατεταμένη μείωση του eGFR μεγαλύτερη από 50%, έναρξη νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς και καρδιαγγειακό ή νεφρικό θάνατο [121]. Οι αναστολείς SGLT-2 ωφελούν τη νεφρική λειτουργία μέσω πολλαπλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της επαναρρόφησης νατρίου και γλυκόζης στους νεφρούς. Αυτό αυξάνει την παροχή νατρίου στη πυκνή κηλίδα, προάγοντας την αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου και μειώνοντας την υπερδιήθηση. Ως αποτέλεσμα, προάγουν τη γλυκοζουρία, μειώνουν τη λευκωματινουρία και επιβραδύνουν τη μείωση του eGFR. Ωστόσο, ενώ οι αναστολείς SGLT-2 παρέχουν σταθερή αντιδιαβητική δράση μέσω μείωσης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, η επίδρασή τους στη νατριούρηση είναι παροδική και σχετικά ήπια. Οι αναστολείς SGLT-2 μπορούν να προάγουν την απώλεια βάρους σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 μέσω της γλυκοζουρίας, η οποία οδηγεί σε θερμιδικό έλλειμμα. Πάρα ταύτα, η απώλεια βάρους που προκαλείται από τους αναστολείς SGLT-2 είναι συνήθως μικρή έως μέτρια (αρχική απώλεια 1-3 kg κατά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας, η οποία επιβραδύνεται τους

επόμενους μήνες και σταθεροποιείται) [122]. Επομένως, οι αναστολείς SGLT-2 παρέχουν νεφροπροστατευτικά οφέλη τόσο σε παχύσαρκα όσο και σε μη παχύσαρκα άτομα, επιβραδύνοντας τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, μειώνοντας τη λευκωματινουρία και καθυστερώντας την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας. Τα οφέλη αυτά είναι ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους [118,123].

Αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου ομοίου με τη γλυκαγόνη-1 (GLP-1 RAs)

Οι αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου ομοίου με τη γλυκαγόνη-1 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RAs) διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης, μειώνουν την απελευθέρωση γλυκαγόνης από το πάγκρεας, βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και αυξάνουν το αίσθημα κορεσμού μέσω δράσης σε υποδοχείς του κεντρικού νευρικού συστήματος, οδηγώντας σε σταθερή απώλεια βάρους τόσο σε άτομα με όσο και σε άτομα χωρίς ΣΔ τύπου 2. Ως εκ τούτου, τα φάρμακα αυτά φαίνεται να αποτελούν ιδιαίτερα υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για τη διαχείριση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία σπειραματοπάθειας. Πέρα από τον ρόλο τους ως αντιδιαβητικά φάρμακα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, έχουν εγκριθεί και για τη διαχείριση του βάρους σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα [124,125]. Η σεμαγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη μειώνουν επίσης τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε άτομα με ΣΔ τύπου 2. Σημαντικές μειώσεις στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και στο σωματικό βάρος έχουν παρατηρηθεί με τη χρήση σεμαγλουτίδης, καθώς και με τον πρώτο διπλό αγωνιστή GLP-

1/GIP, την τριζεπατίδη. Η τριζεπατίδη συνδυάζει τα ευεργετικά αποτελέσματα και των δύο ινκρετινών σε έναν διπλό αγωνιστή. Πράγματι, η κλινική μελέτη SURPASS-2 έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε ασθενείς που λάμβαναν τριζεπατίδη σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν σεμαγλουτίδη [126], καθώς και στατιστικά σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου όταν η τριζεπατίδη προστέθηκε στη βασική θεραπευτική αγωγή με ινσουλίνη (SURPASS-5) [127].

Τρέχουσες κλινικές δοκιμές διερευνούν την αποτελεσματικότητα ενός συνδυαστικού φαρμάκου που περιλαμβάνει τη σεμαγλουτίδη και το παρατεταμένης αποδέσμευσης ανάλογο αμυλίνης καγκριλιντίδη (CagriSema), καθώς και της ρετατρουτίδης, ενός τριπλού αγωνιστή που στοχεύει τους υποδοχείς GLP-1, GIP και γλυκαγόνης, για τη μείωση βάρους και τη θεραπεία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία σπειραματοπάθειας. Συνολικά, λαμβάνοντας υπόψη την πολυεπίπεδη θεραπευτική τους δράση έναντι της υπεργλυκαιμίας, της υπερινσουλιαιμίας και της περίσσειας λιπώδους ιστού, οι θεραπείες που βασίζονται σε GLP-1 μπορεί να αποτελέσουν πολύτιμα εφόδια για την αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία σπειραματοπάθειας. Αν και μέχρι σήμερα δεν έχουν δημοσιευθεί μελέτες με κύρια νεφρικά τελικά σημεία για τους αγωνιστές GLP-1, δευτερεύοντα ευρήματα από καρδιαγγειακές κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, υποδεικνύοντας πιθανή νεφροπροστατευτική δράση.

Στην κλινική μελέτη STEP 2, υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα με ΣΔ τύπου 2 παρουσίασαν με τη χρήση σεμαγλουτίδης σημαντική και δοσοεξαρτώμενη βελτίωση της

λευκωματινουρίας, μετρούμενη ως λόγος λευκωματινής προς κρεατινίνη ούρων (UACR) στην εβδομάδα 68 (μείωση κατά 32,9% με 2,4 mg σεμαγλουτίδης έναντι placebo). Η επίδραση της σεμαγλουτίδης στον UACR ήταν εντονότερη σε συμμετέχοντες με μακρο- ή μικρολευκωματινουρία σε σύγκριση με εκείνους με νορμοαλβουμινουρία, ενισχύοντας τα προηγούμενα ευρήματα σχετικά με την αντιπρωτεϊνουρική δράση της σεμαγλουτίδης [128].

Επιπροσθέτως, οι αγωνιστές GLP-1 μειώνουν την αρτηριακή πίεση, καθώς αναστέλλουν το σύστημα ΠΑΑ και προάγουν τη νατριούρηση μέσω της αναστολής του ιοντοανταλλάκτη Na^+/H^+ τύπου 3 στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Παράλληλα, ασκούν νεφροπροστατευτική δράση μειώνοντας τη φλεγμονή και την ίνωση, βασικούς παράγοντες στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου [118].

Άλλοι θεραπευτικοί παράγοντες

Η μετφορμίνη, πέρα από τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα, παρουσιάζει νεφροπροστατευτική δράση με καθυστέρησης της απόπτωσης των ποδοκυττάρων, αναστολής της έκκρισης φλεγμονωδών κυτταροκινών και μείωσης της λιπώδους εναπόθεσης [129]. Αντιθέτως, σε μία αναδρομική μελέτη, παρατεταμένη θεραπεία με μετφορμίνη για τουλάχιστον 6 μήνες συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με διαβήτη και μέτρια ΧΝΝ, κυρίως λόγω σχετιζόμενης με τη μετφορμίνη γαλακτικής οξέωσης [130]. Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν περιγράψει τη χρήση μετφορμίνης ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θνησιμότητας [131].

Η μελατονίνη είναι ορμόνη που παράγεται από την επίφυση. Εκκρίνεται κυρίως κατά τη διάρκεια της νύχτας και είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση των κερκάρδιων ρυθμών και τελικά του βιολογικού ρολογιού. Η μελατονίνη διαδραματίζει επίσης καίριο ρόλο σε αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικούς και κυτταροπροστατευτικούς μηχανισμούς, μέσω των υποδοχέων της που είναι ευρέως κατανομημένοι στο ανθρώπινο σώμα. Στους νεφρούς, η μελατονίνη εμφανίζει κυρίως αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, μέσω της απομάκρυνσης των ROS που επιτογχανεί. Επιπλέον, οι ευεργετικές ιδιότητες της μελατονίνης έναντι της παχυσαρκίας έχουν συσχετιστεί κυρίως με την ανασταλτική δράση που ασκεί στο φλεγμονοσώματιο. Ειδικότερα, το φλεγμονοσώματιο NLRP3 εμπλέκεται στην ανάπτυξη της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία νεφρικής νόσου. Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η μελατονίνη αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο νεφροπροστατευτικό παράγοντα, ο οποίος μπορεί να βελτιώσει και ακόμη να επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε άτομα με παχυσαρκία [132-134].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από θεραπευτικής άποψης, αρκετές αναδυόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν ήδη δείξει ενθαρρυντικά πρώιμα αποτελέσματα

στη διαχείριση της ORG. Θεραπευτικές στρατηγικές με αντιπρωτεϊνουργική δράση, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας βάρους και της αναστολής του συστήματος RAAS, καθυστερούν την εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια και αποτελούν τις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής για την σπειραματοπάθεια που σχετίζεται με την παχυσαρκία.

Αντιδιαβητικοί παράγοντες όπως οι αναστολείς SGLT-2 και οι αγωνιστές GLP-1 εμφανίζονται ιδιαίτερα υποσχόμενοι. Μεγάλης κλίμακας κλινικές μελέτες με αναστολείς SGLT-2, σε άτομα με ή χωρίς ΣΔ τύπου 2, έχουν αποδείξει τον νεφροπροστατευτικό τους ρόλο. Διπλοί αγωνιστές GLP-1/GIP και τριπλοί αγωνιστές υποδοχέων G είναι σχετικά νέα φάρμακα που έχουν επίσης αναδειχθεί σε πιθανές θεραπευτικές επιλογές. Ωστόσο, μόνο μελλοντικές μεγάλες κλινικές μελέτες θα μπορέσουν να αξιολογήσουν κατά πόσο όλα αυτά τα φαρμακευτικά σχήματα είναι αποτελεσματικά σε άτομα με σπειραματοπάθεια σχετιζόμενη με την παχυσαρκία. Συνοψίζοντας, απαιτούνται μελέτες που να εστιάζουν αποκλειστικά σε παχύσαρκα άτομα με ΧΝΝ. Κάθε πτυχή, από τις διαγνωστικές τεχνικές έως τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, χρήζει προσεκτικής αξιολόγησης, ώστε να ενισχυθεί η κατανόηση μας και τελικά να επιτευχθεί η αποτελεσματική αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία σπειραματοπάθειας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17034.
2. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016;315:2284–2291.
3. García-Carro C, Vergara A, Bermejo S, Azancot MA, Sellarès J, Soler MJ. A nephrologist perspective on obesity: from kidney injury to clinical management. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:655871.
4. Wang Y, Xue H, Sun M, Zhu X, Zhao L, Yang Y. Prevention and control of obesity in China. *Lancet Glob Health* 2019;7:e1166–e1167.
5. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197–1209.
6. Preble WE. Obesity: observations on one thousand cases. *Boston Med Surg J* 1923;188:617–621.
7. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21–28.
8. 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;65:1870–1876.
9. Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, Bahner U, Heidland A. Renal disease in obesity: the need for greater attention. *J Ren Nutr* 2006;16:216–223.
10. de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al; ERA-EDTA Working Group Diabetes. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:417–426.
11. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M, Praga M. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:453–471.
12. Wang M, Wang Z, Chen Y, Dong Y. Kidney damage caused by obesity and its feasible treatment drugs. *Int J Mol Sci* 2022;23:747.
13. 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.
14. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498–1509.

15. Hu R, Quan S, Wang Y, Zhou Y, Zhang Y, Liu L, Zhou XJ, Xing G. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Sci Rep* 2020;10:10994.
16. Praga M, Hernández E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martínez MA, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1790–1798.
17. Hall JE, Mouton AJ, da Silva AA, Omoto ACM, Wang Z, Li X, et al. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. *Cardiovasc Res* 2021;117:1859–1876.
18. Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullak-Ublick GA, Fu X, Wang Z. Lipid accumulation and chronic kidney disease. *Nutrients* 2019;11:722.
19. Nicholl DDM, Ahmed SB, Loewen AHS, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, Turin TC, Hanly PJ. Declining kidney function increases the prevalence of sleep apnea and nocturnal hypoxia. *Chest* 2012;141:1422–1430.
20. Maleki A, Montazeri M, Rashidi N, Montazeri M, Yousefi-Abdolmaleki E. Metabolic syndrome and its components associated with chronic kidney disease. *J Res Med Sci* 2015;20:465–469.
21. Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X, Hamm LL, Muntner P, et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant* 2017;22: 1100–1106.
22. Zomorrodian D, Khajavi-Rad A, Avan A, Ebrahimi M, Nematy M, Azarpazhooh MR, et al. Metabolic syndrome components as markers to prognosticate the risk of developing chronic kidney disease: evidence-based study with 6492 individuals. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:594–598.
23. Tsuboi N, Koike K, Hirano K, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:379–385.
24. Grillo MA, Mariani G, Ferraris JR. Prematurity and low birth weight in neonates as a risk factor for obesity, hypertension, and chronic kidney disease in pediatric and adult age. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:769734.
25. Esmeijer K, de Vries AP, Mook-Kanamori DO, de Fijter JW, Rosendaal FR, Rabelink TJ, et al. Low birth weight and kidney function in middle-aged men and women: the Netherlands Epidemiology of Obesity Study. *Am J Kidney Dis* 2019;74:751–760.

26. Silverwood RJ, Pierce M, Hardy R, Sattar N, Whincup P, Ferro C, et al. Low birth weight, later renal function, and the roles of adulthood blood pressure, diabetes, and obesity in a British birth cohort. *Kidney Int* 2013;84:1262–1270.
27. González E, Gutiérrez E, Morales E, Hernández E, Andres A, Bello I, et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int* 2005;68:263–270.
28. Abitbol CL, Chandar J, Rodríguez MM, Berho M, Seeherunvong W, Freundlich M, et al. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1363–1370.
29. Zhu P, Herrington WG, Haynes R, Emberson J, Landray MJ, Sudlow CLM, et al. Conventional and genetic evidence on the association between adiposity and CKD. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:127–137.
30. Wei L, Li Y, Yu Y, Xu M, Chen H, Li L, et al. Obesity-related glomerulopathy: from mechanism to therapeutic target. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021;14:4371–4380.
31. Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:177–190.
32. López-Martínez M, Luis-Lima S, Morales E, Navarro-Díaz M, Negrín-Mena N, Folgueras T, et al. The estimation of GFR and the adjustment for BSA in overweight and obesity: a dreadful combination of two errors. *Int J Obes (Lond)* 2020;44:1129–1140.
33. Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of acute and chronic kidney disease. *Annu Rev Physiol* 2019;81:309–333.
34. Mori Y, Ajay AK, Chang JH, Mou S, Zhao H, Kishi S, et al. KIM-1 mediates fatty acid uptake by renal tubular cells to promote progressive diabetic kidney disease. *Cell Metab* 2021;33:1042–1061.e7.
35. Safaeian B, Nickavar A, Zaeri H, Lahootian L, Behnampour N. Utility of urine N-acetyl-b-D-glucosaminidase for prediction of renal damage in obese children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2021;32:699–702.
36. Ding W, Mak RH. Early markers of obesity-related renal injury in childhood. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1–4.
37. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J, Beulens JWJ, et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:301–312.

38. Pontillo C, Zhang ZY, Schanstra JP, Jacobs L, Zürbig P, Thijs L, et al. Prediction of chronic kidney disease stage 3 by CKD273, a urinary proteomic biomarker. *Kidney Int Rep* 2017;2:1066–1075.
39. Martinez-Montoro JI, Morales E, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ, Fernandez-Garcia JC. Obesity-related glomerulopathy: current approaches and future perspectives. *Obes Rev* 2022;23:e13450.
40. Al Salmi I, Al Hajriy M, Hannawi S. Ultrasound measurement and kidney development: a mini-review for nephrologists. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2021;32:174–182.
41. Gosmanova EO, Wu S, O'Neill WC. Application of ultrasound in nephrology practice. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16:396–404.
42. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Development and reproducibility of a computed tomography-based measurement of renal sinus fat. *BMC Nephrol* 2011;12:52.
43. Renzulli M, Brocchi S, Pettinari I, Biselli M, Clemente A, Corcioni B, et al. New MRI series for kidney evaluation: saving time and money. *Br J Radiol* 2019;92:20190260.
44. Nikken JJ, Krestin GP. MRI of the kidney-state of the art. *Eur Radiol* 2007;17:2780–2793.
45. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. SGLT2 inhibition for the prevention and treatment of diabetic kidney disease: a review. *Am J Kidney Dis* 2018;72:267–277.
46. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2014;15:6184–6223.
47. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2005;115:911–919.
48. Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J Intern Med* 2018;284:492–504.
49. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85–97.
50. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:633–643.
51. Chen S, Zhou S, Wu B, Zhao Y, Liu X, Liang Y, et al. Association between metabolically unhealthy overweight/obesity and chronic kidney disease: the role of inflammation. *Diabetes Metab* 2014;40:423–430.

52. Rashed LA, Elattar S, Eltablawy N, Ashour H, Mahmoud LM, El-Esawy Y. Mesenchymal stem cells pretreated with melatonin ameliorate kidney functions in a rat model of diabetic nephropathy. *Biochem Cell Biol* 2018;96:564–571.
53. Rüster C, Wolf G. Adipokines promote chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl 4):iv8–iv14.
54. Miyamoto T, Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:662–668.
55. Navaneethan SD, Kirwan JP, Remer EM, Schneider E, Addeman B, Arrigain S, et al. Adiposity, physical function, and their associations with insulin resistance, inflammation, and adipokines in CKD. *Am J Kidney Dis* 2021;77:44–55.
56. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M, et al. Inflammation and progression of CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1546–1556.
57. Rubin-Kelley VE, Jevnikar AM. Antigen presentation by renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:13–26.
58. Declèves AE, Mathew AV, Cunard R, Sharma K. AMPK mediates the initiation of kidney disease induced by a high-fat diet. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1846–1855.
59. Pruijm M, Ponte B, Vollenweider P, Mooser V, Paccaud F, Waeber G, et al. Not all inflammatory markers are linked to kidney function: results from a population-based study. *Am J Nephrol* 2012;35:288–294.
60. Wang H, Li J, Gai Z, Kullak-Ublick GA, Liu Z. TNF- α deficiency prevents renal inflammation and oxidative stress in obese mice. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:416–427.
61. Wen Y, Lu X, Ren J, Privratsky JR, Yang B, Rudemiller NP, et al. KLF4 in macrophages attenuates TNF-mediated kidney injury and fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1925–1938.
62. Therrien FJ, Agharazii M, Lebel M, Larivière R. Neutralization of tumor necrosis factor-alpha reduces renal fibrosis and hypertension in rats with renal failure. *Am J Nephrol* 2012;36:151–161.
63. Eo H, Park JE, Jeon YJ, Lim Y. Ameliorative effect of *Ecklonia cava* polyphenol extract on renal inflammation associated with aberrant energy metabolism and oxidative stress in high fat diet-induced obese mice. *J Agric Food Chem* 2017;65:3811–3818.
64. Kizer JR. Adiponectin, cardiovascular disease, and mortality: parsing the dual prognostic implications of a complex adipokine. *Metabolism* 2014;63:1079–1083.

65. Matsubara T, Mita A, Minami K, Hosooka T, Kitazawa S, Takahashi K, et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metab* 2012;15:38–50.
66. Song SH, Oh TR, Choi HS, Kim CS, Ma SK, Oh KH, et al. High serum adiponectin as a biomarker of renal dysfunction: results from the KNOW-CKD study. *Sci Rep* 2020;10:5598.
67. Kim-Mitsuyama S, Soejima H, Yasuda O, Node K, Jinnouchi H, Yamamoto E, et al. Total adiponectin is associated with incident cardiovascular and renal events in treated hypertensive patients: subanalysis of the ATTEMPT-CVD randomized trial. *Sci Rep* 2019;9:16589.
68. Jia T, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. The complex role of adiponectin in chronic kidney disease. *Biochimie* 2012;94:2150–2156.
69. Kim Y, Park CW. Mechanisms of adiponectin action: implication of adiponectin receptor agonism in diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:1782.
70. La Russa D, Marrone A, Mandalà M, Macirella R, Pellegrino D. Antioxidant/anti-inflammatory effects of caloric restriction in an aged and obese rat model: the role of adiponectin. *Biomedicines* 2020;8:532.
71. Mao X, Kikani CK, Riojas RA, Langlais P, Wang L, Ramos FJ, et al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol* 2006;8:516–523.
72. Kersten S. Integrated physiology and systems biology of PPAR γ . *Mol Metab* 2014;3:354–371.
73. Pessoa EDA, Convento MB, Castino B, Leme AM, de Oliveira AS, Aragão A, et al. Beneficial effects of isoflavones in the kidney of obese rats are mediated by PPAR-gamma expression. *Nutrients* 2020;12:1624.
74. Declèves AE, Sharma K. Obesity and kidney disease: differential effects of obesity on adipose tissue and kidney inflammation and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:28–36.
75. Roberts-Toler C, O'Neill BT, Cypess AM. Diet-induced obesity causes insulin resistance in mouse brown adipose tissue. *Obesity* 2015;23:1765–1770.
76. Câmara NOS, Iseki K, Kramer H, Liu ZH, Sharma K. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:181–190.
77. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol* 2013;4:52.

78. Ahmad I, Zelnick LR, Robinson NR, Hung AM, Kestenbaum B, Utzschneider KM, et al. Chronic kidney disease and obesity bias surrogate estimates of insulin sensitivity compared with the hyperinsulinemic euglycemic clamp. *Am J Physiol Metab* 2017;312:E175–E182.
79. De Boer IH, Zelnick L, Afkarian M, Ayers E, Curtin L, Himmelfarb J, et al. Impaired glucose and insulin homeostasis in moderate-severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2861–2871.
80. Du H, Wang Q, Yang X. Fu brick tea alleviates chronic kidney disease of rats with high fat diet consumption through attenuating insulin resistance in skeletal muscle. *J Agric Food Chem* 2019;67:2839–2847.
81. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015;116:991–1006.
82. Tain YL, Lin YJ, Sheen JM, Yu HR, Tiao MM, Chen CC, et al. High fat diets sex-specifically affect the renal transcriptome and program obesity, kidney injury, and hypertension in the offspring. *Nutrients* 2017;9:357.
83. Ohashi N, Ishigaki S, Isobe S. The pivotal role of melatonin in ameliorating chronic kidney disease by suppression of the renin-angiotensin system in the kidney. *Hypertens Res* 2019;42:761–768.
84. Passos-Silva DG, Brandan E, Santos RAS. Angiotensins as therapeutic targets beyond heart disease. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:310–320.
85. Cole BK, Keller SR, Wu R, Carter JD, Nadler JL, Nunemaker CS. Valsartan protects pancreatic islets and adipose tissue from the inflammatory and metabolic consequences of a high-fat diet in mice. *Hypertension* 2010;55:715–721.
86. Ma LJ, Corsa BA, Zhou J, Yang H, Li H, Tang YW, et al. Angiotensin type 1 receptor modulates macrophage polarization and renal injury in obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:F1203–F1213.
87. Miao J, Liu J, Niu J, Zhang Y, Shen W, Luo C, et al. Wnt/ β -catenin/RAS signaling mediates age-related renal fibrosis and is associated with mitochondrial dysfunction. *Aging Cell* 2019;18:e13004.
88. Lelis DdF, Freitas DFd, Machado AS, Crespo TS, Santos SHS. Angiotensin-(1-7), adipokines and inflammation. *Metabolism* 2019;95:36–45.
89. Fu Y, Hall JE, Lu D, Lin L, Manning RD, Cheng L, et al. Aldosterone blunts tubuloglomerular feedback by activating macula densa mineralocorticoid receptors. *Hypertension* 2012;59:599–606.
90. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1148–1155.

91. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:459–469.
92. Liao WH, Suendermann C, Steuer AE, Pacheco Lopez G, Odermatt A, Faresse N, et al. Aldosterone deficiency in mice burdens respiration and accentuates diet-induced hyperinsulinemia and obesity. *JCI Insight* 2018;3:3.
93. Nishi H, Higashihara T, Inagi R. Lipotoxicity in kidney, heart, and skeletal muscle dysfunction. *Nutrients* 2019;11:1664.
94. Adeosun SO, Gordon DM, Weeks MF, Moore KH, Hall JE, Hinds TD, et al. Loss of biliverdin reductase-A promotes lipid accumulation and lipotoxicity in mouse proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315:F323–F331.
95. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006;70:1560–1566.
96. Katsoulieiris E, Mabley JG, Samai M, Sharpe MA, Green IC, Chatterjee PK. Lipotoxicity in renal proximal tubular cells: relationship between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress pathways. *Free Radic Biol Med* 2010;48:1654–1662.
97. Bobulescu IA. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:393–402.
98. Choi SR, Lim JH, Kim MY, Kim EN, Kim Y, Choi BS, et al. Adiponectin receptor agonist AdipoRon decreased ceramide, and lipotoxicity, and ameliorated diabetic nephropathy. *Metabolism* 2018;85:348–360.
99. Zhu Q, Scherer PE. Immunologic and endocrine functions of adipose tissue: implications for kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:105–120.
100. Chen Y, Varghese Z, Ruan XZ. The molecular pathogenic role of inflammatory stress in dysregulation of lipid homeostasis and hepatic steatosis. *Genes Dis* 2014;1:106–112.
101. Kang HM, Ahn SH, Choi P, Ko YA, Han SH, Chinga F, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat Med* 2015;21:37–46.
102. Yokoi H, Yanagita M. Targeting the fatty acid transport protein CD36, a class B scavenger receptor, in the treatment of renal disease. *Kidney Int* 2016;89:740–742.
103. Yang P, Xiao Y, Luo X, Zhao Y, Zhao L, Wang Y, et al. Inflammatory stress promotes the development of obesity-related chronic kidney disease via CD36 in mice. *J Lipid Res* 2017;58:1417–1427.

104. Rosca MG, Vazquez EJ, Chen Q, Kerner J, Kern TS, Hoppel CL. Oxidation of fatty acids is the source of increased mitochondrial reactive oxygen species production in kidney cortical tubules in early diabetes. *Diabetes* 2012;61:2074–2083.
105. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010;107:1058–1070.
106. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–154.
107. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003;41:319–327.
108. Shen W, Chen H, Chen H, Xu F, Li L, Liu Z. Obesity-related glomerulopathy: body mass index and proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1401–1409.
109. Diaz-Lopez A, Becerra-Tomas N, Ruiz V, Toledo E, Babio N, Corella D, et al. Effect of an intensive weight-loss lifestyle intervention on kidney function: a randomized controlled trial. *Am J Nephrol* 2021;52:45–58.
110. Bruci A, Tuccinardi D, Tozzi R, Balena A, Santucci S, Frontani R, et al. Very low-calorie ketogenic diet: a safe and effective tool for weight loss in patients with obesity and mild kidney failure. *Nutrients* 2020;12:333.
111. Dalle Grave R. The benefit of healthy lifestyle in the era of new medications to treat obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2024;17:227–230.
112. Solini A, Seghieri M, Santini E, Giannini L, Biancalana E, Taddei S, et al. Renal resistive index predicts post-bariatric surgery renal outcome in nondiabetic individuals with severe obesity. *Obesity* 2019;27:68–74.
113. Friedman AN, Wahed AS, Wang J, Courcoulas AP, Dakin G, Hinojosa MW, et al. Effect of bariatric surgery on CKD risk. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1289–1300.
114. Chang AR, Grams ME, Navaneethan SD. Bariatric surgery and kidney-related outcomes. *Kidney Int Rep* 2017;2:261–270.
115. Cheung A, Mann J. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Blood Pressure in CKD. KDIGO Guidelines. Available online: <https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd> (accessed on 17 December 2024).
116. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J, Beulens JWJ, et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:301–312.

117. Morales E, Gutierrez E, Caro J, Sevillano A, Rojas-Rivera J, Praga M. Beneficial long-term effect of aldosterone antagonist added to a traditional blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system among patients with obesity and proteinuria. *Nefrologia* 2015;35:554–561.
118. Kreiner FF, Schytz PA, Heerspink HJL, von Scholten BJ, Idorn T. Obesity-related kidney disease: current understanding and future perspectives. *Biomedicines* 2023;11:2498.
119. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
120. Fitchett D, Inzucchi S, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Circulation* 2019;139:1384–1395.
121. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:22–31.
122. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1020–1031.
123. Chertow GM, Vart P, Jongs N, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, et al. Quetelet (body mass) index and effects of dapagliflozin in chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:827–837.
124. Jensterle M, Rizzo M, Haluzik M, Janež A. Efficacy of GLP-1 RA approved for weight management in patients with or without diabetes: a narrative review. *Adv Ther* 2022;39:2452–2467.
125. Popoviciu MS, Păduraru L, Yahya G, Metwally K, Cavalu S. Emerging role of GLP-1 agonists in obesity: a comprehensive review of randomised controlled trials. *Int J Mol Sci* 2023;24:10449.
126. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Manghi FCP, Lando LF, Bergman BK, et al; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:503–515.
127. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:534–545.

128. Heerspink HJL, Apperloo E, Davies M, Dicker D, Kandler K, Rosenstock J, et al. Effects of semaglutide on albuminuria and kidney function in people with overweight or obesity with or without type 2 diabetes: exploratory analysis from the STEP 1, 2, and 3 trials. *Diabetes Care* 2023;46:801–810.
129. Kim D, Lee JE, Jung YJ, Lee AS, Lee S, Park SK, et al. Metformin decreases high-fat diet-induced renal injury by regulating the expression of adipokines and the renal AMP-activated protein kinase/acetyl-CoA carboxylase pathway in mice. *Int J Mol Med* 2013;32:1293–1302.
130. Hsu WH, Hsiao PJ, Lin PC, Chen SC, Lee MY, Shin SJ. Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease. *Oncotarget* 2018;9:5416–5423.
131. Hung SC, Chang YK, Liu JS, Kuo KL, Chen YH, Hsu CC, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:605–614.
132. Wang M, Wang Z, Chen Y, Dong Y. Kidney damage caused by obesity and its feasible treatment drugs. *Int J Mol Sci* 2022;23:747.
133. Markowska M, Niemczyk S, Romejko K. Melatonin treatment in kidney diseases. *Cells* 2023;12:838.
134. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sanchez N, Rodriguez-Rodriguez A, Guerrero JM. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci* 2013;14:8638–8683

REVIEW

Obesity and chronic kidney disease

P. Michou, D. Kitzoglou, M. Pitsinos, A.K. Papazafiropoulou

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, General Hospital “Tzaneio”, Piraeus, Greece

ABSTRACT

The prevalence of obesity has risen sharply over recent decades, becoming a major global health concern. Since 1975, the worldwide number of individuals with obesity has nearly tripled. Growing evidence identifies obesity as a key contributor to the progression of chronic kidney disease (CKD), through complex mechanisms involving hemodynamic alterations, inflammation, oxidative stress, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Obesity-related kidney disease is typically characterized by glomerulomegaly, often accompanied by focal and segmental glomerulosclerosis. Early clinical manifestations are often subtle, with microproteinuria being the predominant finding, while nephrotic syndrome is uncommon. Although weight reduction and RAAS inhibition provide protective benefits in obesity-related CKD, a substantial proportion of patients still progress to end-stage renal disease despite treatment. Therefore, a deeper understanding of the underlying mechanisms is essential for developing new strategies to delay or prevent disease progression. This review summarizes current insights into the pathophysiology of obesity-related kidney disease, its pathological features, and emerging therapeutic perspectives.

Keywords: chronic kidney disease; glomerulus; obesity; proximal tubular; weight loss

P. Michou, D. Kitzoglou, M. Pitsinos, A.K. Papazafiropoulou. Obesity and chronic kidney disease. Scientific Chronicles 2025; 30(3): 366-393
