

## Artículo de revisión

# Obesidad y Enfermedad Renal Crónica

Obesity and Chronic Kidney Disease

Obesidade e doença renal crônica

**Ricardo Silvariño**

Internista y Nefrólogo. Profesor Adjunto de Clínica Médica, Hospital de Clínicas, Udelar. Comisión Asesora de Salud Renal-Fondo Nacional de Recursos

**Liliana Gadola**

Nefrólogo. Profesor Agregado del Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Udelar. Comisión Asesora de Salud Renal-Fondo Nacional de Recursos

**Pablo Ríos**

Nefrólogo. Comisión Asesora de Salud Renal-Fondo Nacional de Recursos

**Resumen:** La obesidad y el sobrepeso son una pandemia. Algo más de la mitad de los adultos de América Latina tiene sobrepeso y uno de cada cuatro es obeso. En Uruguay la situación es también preocupante. Uno de cada dos adultos tiene sobrepeso y uno de cada cinco obesidad. Sobre peso y obesidad se vinculan al desarrollo y progresión de enfermedad renal crónica. Esto es consecuencia directa de la obesidad a través de factores mecánicos como la hiperfiltración o el aumento de las presiones cavitarias, o por medio de múltiples mediadores endócrinos e inflamatorios regulados por el tejido adiposo. De forma indirecta la obesidad se vincula al desarrollo de factores de riesgo para enfermedad renal como lo son la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la hiperuricemia y el hígado graso no alcohólico. Por último, algunas patologías como la nefrolitiasis y el desarrollo de neoplasias son más frecuentes en el escenario del sobre peso y la obesidad, y se vinculan al desarrollo de enfermedad renal. Las medidas tendientes al descenso de peso y la incorporación de hábitos saludables se han vinculado a una reducción en la prevalencia y progresión de la enfermedad renal, así como a mejoría de los marcadores de lesión renal como la proteinuria. La inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona es otra medida eficaz tendiente a disminuir la progresión de la enfermedad renal en esta población.

**Palabras clave:** Obesidad. Sobre peso. Enfermedad Renal Crónica

**Abstract:** Obesity and being overweight are a pandemic. More than half of adults in Latin America are overweight and one in four are obese. In Uruguay, the situation is also worrying. One in two adults is overweight and one in five is obese. Overweight and obesity are linked to the development and progression of chronic kidney disease. This is a direct consequence of obesity through mechanical factors such as hyperfiltration or increased cavitary pressures, or through multiple endocrine and inflammatory mediators regulated by adipose tissue. Indirectly obesity is linked to the development of risk factors for kidney disease such as diabetes mellitus, hypertension, hyperuricemia and non-alcoholic fatty liver. Finally, some pathologies such as nephrolithiasis and the development of neoplasias are more frequent in the scenario of overweight and obesity, and are linked to the development of renal disease. Measures leading to weight loss and the incorporation of healthy habits have been linked to a reduction in the prevalence and progression of renal disease, as well as to an improvement in markers of renal injury such as proteinuria. Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone axis is another effective measure to decrease the progression of renal disease in this population.

**Key words:** Obesity. Overweight. Chronic Renal Disease

**Resumo:** A obesidade e o excesso de peso são uma pandemia. Mais de metade dos adultos na América Latina estão acima do peso e um em cada quatro é obeso. No Uruguai, a situação também é preocupante. Um em cada dois adultos tem excesso de peso e um em cada cinco é obeso. Sobre peso e obesidade estão ligados ao desenvolvimento e progressão da doença renal crônica. Esta é uma consequência direta da obesidade através de fatores mecânicos como hiperfiltração ou aumento das pressões cavitárias, ou através de múltiplos mediadores endócrinos e inflamatórios regulados pelo tecido adiposo. Indiretamente, a obesidade está ligada ao desenvolvimento de fatores de risco para doenças renais como diabetes mellitus, hipertensão, hiperuricemias e fígado gordo não alcoólico. Finalmente, algumas patologias como nefrolitíase e desenvolvimento de neoplasias são mais frequentes no cenário de sobre peso e obesidade e estão ligadas ao desenvolvimento de doença renal. As medidas que levaram à perda de peso e à incorporação de hábitos saudáveis têm sido associadas a uma redução na prevalência e progressão da doença renal, bem como a uma melhora nos marcadores de lesão renal, como a proteinúria. A inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona é outra medida efetiva para diminuir a progressão da doença renal nesta população.

**Palavras-chave:** Obesidade. Sobre peso. Doença renal crônica

**Recibido:** 12/04/2017 - **Aceptado:** 15/10/2017  
Comisión Asesora de Salud Renal. Fondo Nacional de Recursos. Montevideo, Uruguay.  
Correspondencia: **E-mail:** rsilvarino@gmail.com / rsilvarino@hc.edu.uy

## Introducción

El sobrepeso y la obesidad son considerados actualmente una pandemia. Impactan directamente sobre el desarrollo de múltiples patologías y se asocian fuertemente a un incremento en la mortalidad principalmente de causa cardiovascular. En lo que refiere al desarrollo y progresión de la enfermedad renal, el sobrepeso y la obesidad tienen un fuerte impacto. Su influencia está dada de forma directa a través de múltiples mecanismos endócrinos o de forma indirecta a través del desarrollo de factores de riesgo para enfermedad renal de los cuales sobrepeso y obesidad son directamente responsables: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, hiperuricemia entre otros. Este trabajo revisa algunos datos sobre la epidemiología del sobrepeso y la obesidad, los mecanismos mediante los cuales determinan enfermedad renal y la influencia global del sobrepeso y la obesidad sobre la morbilidad de causa renal.

### La Obesidad es una epidemia mundial y Uruguay no está fuera del problema.

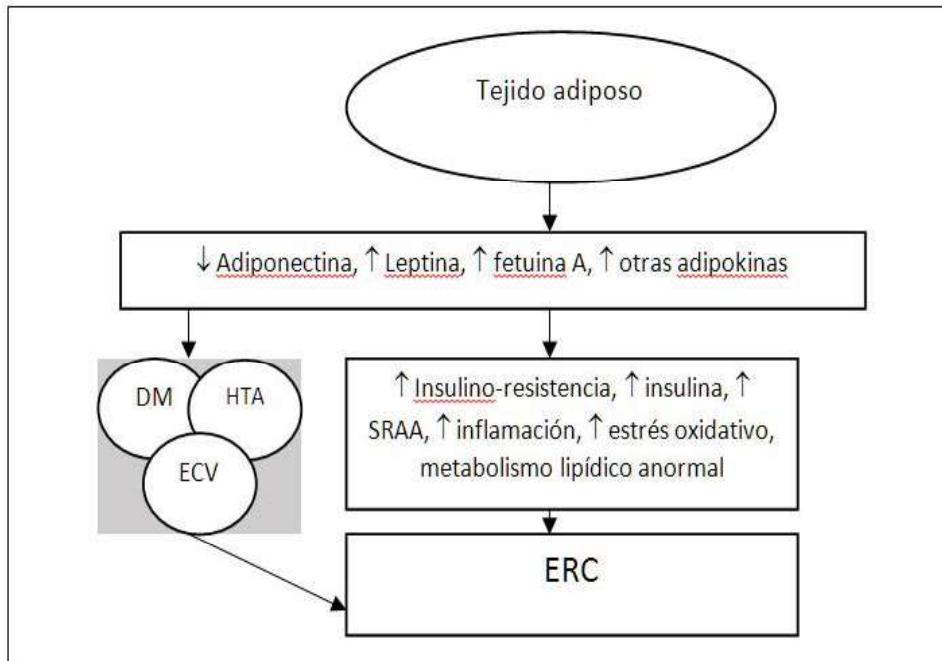
En Estados Unidos en el periodo 1999-2004, 32.2% del total de adultos eran obesos ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ). La prevalencia de obesidad extrema ( $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ) en 2003-2004 fue de 2,8% en hombres y 6,9% en mujeres.<sup>(1)</sup> La realidad de Latinoamérica y El Caribe es también preocupante. La tendencia del sobrepeso y la obesidad en menores de 5 años ha mostrado un constante incremento en los países de la región. Entre 1990 y 2015 la prevalencia mundial de sobrepeso y obesidad en menores de 5 años pasó de 4,8% a 6,2%, es decir que aumentó en un 30%. Estimaciones para los mismos años muestran que en América Latina y el Caribe la prevalencia de niños menores de 5 años con sobrepeso pasó de 6,6% (3,7 millones) a 7,2% (3,9 millones), de los cuales 2,5 millones de niños se encuentran en Sudamérica, 1,1 millones en Mesoamérica y 200.000 en El Caribe. El sobrepeso y la obesidad en el embarazo aumentan el riesgo de obesidad en el niño y su persistencia en la adolescencia y la edad adulta.<sup>(2)</sup> Estimaciones realizadas en 2008 sobre la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres de entre 20 y 49 años de América Latina y El Caribe indican que 55,4% tenían sobrepeso y 25% obesidad. Entre 1980 y 2008 la prevalencia de sobrepeso y obesidad aumentó un 70% en la región.<sup>(2)</sup> La obesidad y sobrepeso en adultos mantiene una presencia preocupantemente alta en la región. Se estima que el 58% (360 millones) de la población tiene sobrepeso y que la obesidad afecta al 23% (140 millones). Así en la mayoría de los países de América Latina y El Caribe el sobrepeso afecta a más de la mitad de la población adulta. La proporción de mujeres con obesidad supera a la de los hombres y en más de 20 países la diferencia es mayor de 10 puntos porcentuales.<sup>(2,3)</sup> Uruguay no está ajeno a esta realidad. En el año 2006 se realizó la segunda encuesta Nacional de sobrepeso y obesidad (ENSO 2) en adultos mayores de 18 años.<sup>(4)</sup> Consistió en un estudio observacional y transversal. La muestra se obtuvo de la población urbana (91% de la población nacional) identificada mediante información del censo de 1996. 40 encuestadores entrenados entrevistaron 900 personas mayores de 18 años (450 de Montevideo y otras 450 del resto del país en ciudades con más de 10.000 habitantes). Se pesó y talló a los encuestados, se les clasificó por el índice de masa corporal (IMC) en grupos de acuerdo a recomendaciones de la International Obesity Task Force: IMC 19-25: normopeso, IMC 25-29,9: sobrepeso, IMC 30-34,5: obesidad I, IMC > 35: obesidad II e IMC > 40 obesidad III. Se midió cintura abdominal y se recabaron datos sobre la presencia de diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, tabaquismo, dislipemia e hiperuricemia. Se estimó el nivel socioeconómico según la escala de ingresos, se valoró la presencia de sedentarismo y se estratificó según recomendaciones del Centro de control de enfermedades norteamericano (CDC) y del Colegio americano de deportes. Del total de la población, 46% se encontraba en normopeso ( $IMC 19-25 \text{ Kg/m}^2$ ), 34% presentaba sobrepeso ( $IMC 25-29,9 \text{ kg/m}^2$ ) y 20% obesidad ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ). 1,2% de la población tenía obesidad tipo II y tipo III. Las mujeres tienen mayor obesidad ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) que los hombres luego de los 55 años, y en la década 55-65 años 34% de las mujeres tienen un índice de masa corporal aumentado contra 20% de los hombres. El sobrepeso y la obesidad aumentaron linealmente con la edad presentando un notorio incremento por encima de los 35 años y alcanzando niveles muy altos en los mayores de 45 años. El incremento en la medida de la cintura abdominal mostró el mismo comportamiento incrementándose abruptamente por encima de los 35 años y alcanzando valores altos por encima de los 45 años con un predominio significativo en la mujer. El rango de sobrepeso fue igual en todos los estratos económicos, sin embargo la obesidad fue 12,2% en los estratos medio y alto vs 18 y 23,2% en los estratos medio-bajo y bajo respectivamente. Existió relación inversa entre el nivel educacional y el IMC. Individuos con educación primaria presentaron 49,3% de normopeso mientras que en individuos con educación terciaria se objetivó normopeso en 52,2%. El sobrepeso estuvo presente en 38,5% de individuos con educación primaria frente a 29,8% de los que tenían educación terciaria. La obesidad sin embargo fue más frecuente entre los que tenían educación terciaria 18% vs 12,2% entre los que tenían primaria completa. El 66% de la población encuestada era absolutamente sedentaria (entre 0 y 60 minutos de actividad física recreativa por semana). La relación entre horas diarias de televisión y ganancia grasa mostró que individuos en normopeso

miraban un promedio de 2 horas 40 minutos diarios de televisión mientras que aquellos con obesidad miraban 3 horas, 35 minutos diarios. Los antecedentes familiares de obesidad tuvieron peso en el desarrollo de obesidad de la descendencia. Entre las personas en normopeso 26% tenía madre obesa mientras que entre las personas obesas 52% relataba el antecedente de obesidad materna. En la totalidad de la muestra encuestada se objetivó alto consumo diario de galletas (50%), bizcochos (24%), bebidas refrescantes azucaradas (29%), carne roja (35%), manteca y margarininas (25%). La totalidad de comorbilidades aumentó de forma lineal con el aumento del IMC. El 24% de los encuestados tenía hipertensión arterial (HTA). La frecuencia de HTA aumentó linealmente con el IMC (9% en normopeso, 30% en sobrepeso, 48% en obesidad grado I y 51% en obesidad grado II). El 13% de los encuestados tenía una Dislipernia conocida, existiendo relación positiva entre su presencia y el incremento del IMC (8% en normopeso, 17% en sobrepeso, 20% en obesidad grado I y 17% en obesidad grado II). La misma correlación se observó con la hiperuricemia (4% normopeso, 8% sobrepeso, 9% obesidad). El 5.4% de los encuestados eran diabéticos conocidos (3% tomaban medicación y 1.9% se controlaban con dieta). Hubo correlación positiva entre la presencia de diabetes y el incremento del IMC: 6% en normopeso, 8% en sobrepeso, 9% en obesos y 11% en obesos de riesgo. Del total de la población 9% tenían enfermedad coronaria demostrada (5% normopeso, 11% sobrepeso, 13% obesidad grado I y 18% obesidad grado II). Dentro de los entrevistados el 1.5% de los normopeso tenían antecedente de accidente cerebrovascular mientras que entre los que tenían sobrepeso se duplicó el porcentaje a 3.3%. La presencia de una "cintura de riesgo" ( $\geq 80$  cm para la mujer adulta y  $\geq 94$  cm para el hombre adulto) incrementó la presencia de diabetes en 3.3 veces, HTA en 4.8 veces y enfermedad coronaria en 2 veces comparado con una cintura normal. Los datos de esta encuesta nacional son elocuentes: uno de cada dos uruguayos presenta sobrepeso u obesidad y uno de cada cinco uruguayos es obeso<sup>(4)</sup>.

En la segunda encuesta nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades cónicas no trasmisibles (ENFRECNT)<sup>(5)</sup> realizada en 2013 el Ministerio de Salud Pública se propuso conocer la situación nacional de estos factores de riesgo. En ésta se objetivó una prevalencia de sobrepeso y obesidad de 64,9% en adultos entre 25 y 64 años. Esta prevalencia se incrementó 8.1 puntos porcentuales (56,6% a 64,9%) desde 2006, momento en que se realizó la primera encuesta nacional de factores de riesgo. También se registraron diferencias significativas entre la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre jóvenes y adultos: 37,7% entre los jóvenes respecto a 68,3% entre los adultos. En referencia a la prevalencia de sobrepeso y obesidad según edad, existe una tendencia de a mayor edad, mayor sobrepeso y obesidad. Entre los tramos de edad de los extremos (el de 15 a 24 con el de 55 a 64 años) las diferencias son significativas: el grupo etario de mayor edad registra más del doble de prevalencia de sobrepeso y obesidad que los más jóvenes y son los que tienen la mayor prevalencia en la comparación con los demás grupos etarios. Cuando se comparó la prevalencia de sobrepeso y obesidad en función del género se objetivó que para el grupo etario entre 15 y 24 años la prevalencia fue 37,7% en hombres y 39,1% en mujeres, y para el grupo entre 25 y 64 años la prevalencia fue de 68,3% en hombres y 61,8% en mujeres. En resumen, se objetivó un incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en el conjunto de la población respecto a la encuesta previa. Esta prevalencia es mayor en la población adulta respecto a los jóvenes y en las mujeres jóvenes respecto a los hombres del mismo grupo de edad.<sup>(5)</sup>

## La obesidad se vincula al desarrollo y progresión de la enfermedad renal.

La obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad renal. Adicionalmente se asocia a la presencia de factores de riesgo mayores para el desarrollo de enfermedad renal como lo son la hipertensión arterial, diabetes, dislipemia e hiperuricemia entre otros (figura 1).



**Figura 1:** Mecanismo producción ERC en pacientes obesos. Tomado de: Kovacs CP, Furth SL, Zoccali C, Tao Li PK, Garcia-Garcia G, Bengahem-Gharbi M, et al. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Kidney Int* [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 Mar 1];91(2):260–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28010887>

Múltiples estudios objetivan el vínculo entre obesidad y enfermedad renal una vez corregidos los factores de confusión. En el seguimiento de una cohorte de 5897 hipertensos adultos participantes del Hypertension Detection and Follow-Up Program en los que ninguno tenía enfermedad renal al ingresar al estudio, la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) a los 5 años de seguimiento fue 28% en normopeso, 31% en el grupo con IMC 25-30 y 34% en el grupo con obesidad (IMC > 30). El riesgo de desarrollo de ERC en sobrepeso y obesidad persistió luego de excluir a los pacientes con diabetes mellitus.<sup>(6)</sup> Hallazgos similares surgen de un análisis del estudio Framingham donde se objetiva que los individuos obesos tienen un incremento de 68% en el riesgo de desarrollar ERC estadio 3 o superior.<sup>(7)</sup> La obesidad se vincula además a la progresión de la ERC una vez que está instaurada. Othman y cols encuentran que la frecuencia de progresión de la ERC es significativamente mayor entre los individuos obesos comparado con no obesos, corregidos los factores de confusión.<sup>(8)</sup> La obesidad es también prevalente en pacientes que inician sustitución permanente de la función renal. En un estudio realizado en EEUU se observa que la pendiente de la media de IMC al momento del inicio de diálisis durante un periodo de seguimiento de 8 años fue dos veces mayor en la población con ERC extrema (ERCE) en comparación con la población general para todos los grupos de edad.<sup>(9)</sup> Además en la población incidente con ERCE un mayor IMC siguió siendo un factor de riesgo independiente para enfermedad renal terminal después de ajustados factores de confusión como edad, sexo, raza, nivel educativo, tabaquismo, cardiopatía isquémica, dislipemia, proteinuria, nivel de creatinina, HTA y diabetes. En un reciente metanálisis<sup>(10)</sup> que incluyó 39 estudios bien diseñados se concluye que la obesidad es un predictor independiente de desarrollo de ERC. Los estudios seleccionados fueron divididos en 9 categorías basados en tres predictores (obesidad, sobrepeso e IMC) y tres outcomes (bajo filtrado glomerular (FG) aislado, albuminuria aislada y ERC definida según lo establecido en las guías). Cuando se consideró como predictor la obesidad, 13 estudios reportaron riesgo de bajo FG, 7 estudios riesgo de albuminuria aislada y 3 estudios riesgo de ERC. Cuando se consideró como predictor al sobrepeso, 8 estudios reportaron riesgo de bajo FG y 2 estudios riesgo de desarrollar albuminuria. El IMC como variable continua se vinculó en 13 estudios a riesgo de bajo FG, en 2 estudios a riesgo de desarrollar albuminuria y en 3 estudios a riesgo de desarrollar ERC. Durante una media de seguimiento de 8.5 años presentaron bajo filtrado glomerular de novo 9.4% de participantes (31164 de 330139). En 3 estudios la ocurrencia de desarrollo de bajo FG de novo durante el seguimiento (media 5.2 años) fue reportada en forma separada para obesos (12.3%) y no obesos (4.2%). La obesidad

se asoció con un riesgo relativo (RR) de desarrollar bajo FG de 1.28 (95% IC, 1.09-1.28). El desarrollo de albuminuria se objetivó en 9.8% de los participantes (23840 de 143610) durante una media de seguimiento de 9.4 años. La obesidad se asoció el desarrollo de albuminuria *de novo*, determinando un RR1.51 (95% IC, 1.36-1.67). Cuando se combinaron todos los *outcomes* de daño renal, el RR de desarrollo de los mismos vinculado a la obesidad fue 1.36 (95% IC, 1.18-1.56). Un análisis adicional se realizó valorando el riesgo de desarrollar ERC en 5 estudios de pacientes obesos sanos (sin otras comorbilidades) y 5 estudios de pacientes obesos no sanos. En ambos grupos de estudios la obesidad se asoció a un riesgo significativo de desarrollar ERC con un RR de 1.30 (95% IC, 1.12-1.52) y 1.63 (95% IC, 1.32-2.03) respectivamente. Hubo una asociación positiva significativa entre el IMC (variable continua) y la incidencia de bajo FG (RR por cada 1 kg/m<sup>2</sup> de incremento: 1.02 -95% IC, 1.01-1.02)<sup>(10)</sup>.

En un estudio nacional con datos obtenidos de la población que acudió a realizarse el Carné de Salud de Uruguay (MSP-Clínicas Preventivas), la prevalencia de ERC etapa III (FG menor 60 ml/min) en pacientes con sobrepeso/obesidad fue 2.5% vs 1.7% en individuos con normopeso (RR 1.79 (95% IC 1.49 a 2.01). Asimismo presentaron proteinuria  $\geq 1+$  (300 mg/l) el 4.4% de los individuos con sobrepeso vs 3.8% en los normopeso (RR 1.15 p=0.067 (NS)).<sup>(11)</sup>

En Uruguay la prevalencia de Sobre peso/Obesidad en 19.070 pacientes entre 25 y 64 años registrados en el Programa de Salud Renal (2004-2017) fue 77.9%, significativamente mayor que la prevalencia registrada en el mismo grupo etario en la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de 2013 (68.3%). No se encontró una variación de la incidencia de Sobre peso/Obesidad en diferentes épocas del programa.<sup>(12)</sup>

### **La obesidad se vincula al desarrollo de daño glomerular.**

Este vínculo ya descrito desde los resultados iniciales del estudio Framingham<sup>(7)</sup> ha sido objetivado en múltiples cohortes seguidas en el tiempo. En un estudio observacional sobre 2500 individuos sanos se encontró una fuerte asociación entre la presencia de diferentes grados de sobrepeso y obesidad y el desarrollo de albuminuria.<sup>(13)</sup> En el estudio The Prevention of Renal and Vascular End stage Disease (PREVEND) se objetivó que la prevalencia de albuminuria significativa y de descenso del filtrado glomerular se incrementó con el aumento del IMC y la obesidad centroabdominal una vez corregidos los factores de confusión.<sup>(14)</sup> La presencia de elevado volumen de tejido adiposo visceral medido por tomografía se asoció al desarrollo de albuminuria<sup>(15)</sup>. El hallazgo histológico predominante es la glomerulomegalia y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) secundaria<sup>(16)</sup>. Estos hallazgos histológicos en general muestran un patrón diferencial con la GEFS idiopática, mostrando menor fusión podocitaria y mayor glomerulosclerosis.<sup>(17)</sup> En un estudio en el que se analizó la biopsia renal de pacientes con obesidad mórbida ( $IMC > 50 \text{ kg/m}^2$ ) se objetivó la presencia de glomerulomegalia, engrosamiento de la membrana basal glomerular y fusión podocitaria.<sup>(18)</sup> En biopsias de pacientes obesos con enfermedad glomerular el grado de proteinuria se correlacionó con una disminución en la densidad podocitaria, número de podocitos y decremento de pedicelos. Adicionalmente la disminución en número y densidad de podocitos se correlacionó con el incremento de marcadores de resistencia a la insulina.<sup>(19)</sup> El mecanismo patogénico postulado para explicar el daño glomerular se centra en la hiperfiltración e hipertrofia glomerular que ocurren secundarias al incremento del IMC.<sup>(20)</sup> La teoría de la hiperfiltración, propuesta inicialmente por Brenner, surgió de la observación de que la nefrectomía unilateral podía determinar el desarrollo de proteinuria, glomeruloesclerosis e insuficiencia renal progresiva en modelos experimentales.<sup>(21)</sup> Luego de la ablación renal los glomérulos residuales generan adaptaciones hemodinámicas que incluyen vasodilatación de la arteriola aferente, vasoconstricción de la eferente e incremento de la fracción de filtración como consecuencia. La hiperfiltración compensatoria que contribuye a preservar el filtrado glomerular es acompañada de expansión del volumen glomerular, incremento en los componentes de la matriz glomerular y aumento en el número de células endoteliales y mesangiales. Sin embargo los podocitos adultos no son capaces de proliferar y se generan espacios en la membrana basal glomerular predisponiendo al desarrollo de proteinuria.<sup>(22)</sup> El aumento de la presión en el capilar glomerular determina un incremento en el filtrado glomerular determinando hiperfiltración.<sup>(23)</sup> Algunos modelos experimentales demuestran una falla en la autoregulación glomerular con vasodilatación en la arteriola eferente lo que determina diferencia en la presión hidrostática entre el flujo sanguíneo y el espacio urinario.<sup>(24)</sup>

El acúmulo ectópico de lípidos<sup>(25)</sup> y el depósito de grasa en el seno renal<sup>(26, 27)</sup>, situación denominada "riñón graso", se han vinculado al desarrollo de hipertensión glomerular e incremento en la permeabilidad glomerular determinando hiperfiltración<sup>(28)</sup> y posteriormente glomerulomegalia<sup>(29)</sup> con el consiguiente desarrollo de esclerohialinosis segmentaria y focal. La incidencia de la llamada "glomerulopatía asociada a la obesidad" se incrementó en 10 veces entre 1986 y 2000.<sup>(17)</sup>

## **El sobrepeso y la obesidad se han vinculado el desarrollo de nefrolitiasis.**

La presencia de un elevado IMC se asoció positivamente en múltiples estudios con un incremento en la prevalencia<sup>(30)</sup> e incidencia<sup>(31,32)</sup> de nefrolitiasis. Adicionalmente la ganancia gradual de peso en el tiempo y un incremento en la medida de la circunferencia abdominal son factores asociados a aumento de la incidencia de nefrolitiasis.<sup>(32)</sup> Múltiples factores se vinculan al desarrollo de nefrolitiasis en el paciente con sobrepeso u obesidad. El sobrepeso se asocia con un pH urinario descendido<sup>(33)</sup> y un incremento en la oxaluria<sup>(34)</sup>, uricosuria, natriuria y fosfaturia.<sup>(35)</sup> Las dietas ricas en proteínas y sodio generan a menudo mayor acidez urinaria y descenso de la citraturia lo que contribuye adicionalmente a la litogénesis en esta población. La insulinoresistencia que acompaña al sobrepeso predispone a la nefrolitiasis<sup>(36)</sup> dado que impacta en el intercambiador Na-H tubular<sup>(37)</sup> y en la amoniogénesis<sup>(38)</sup> promoviendo el desarrollo de un medio ácido. Un aspecto adicional, que a menudo complica el manejo clínico de los pacientes con obesidad, es que las terapias dirigidas al descenso de peso corporal aumentan significativamente la litogénesis dado que muchas veces se trata de dietas hiperproteicas. Asimismo el tratamiento quirúrgico de la obesidad (cirugía gástrica) puede determinar un aumento significativo de la absorción intestinal de oxalatos con la consiguiente hiperoxaluria resultante.<sup>(39)</sup>

## **El riesgo de desarrollar neoplasias renales se incrementa con la obesidad.**

La obesidad se ha vinculado al desarrollo de múltiples neoplasias, particularmente el cáncer de riñón. En un estudio poblacional desarrollado en Reino Unido, un aumento de 5k/m<sup>2</sup> de IMC se asoció con un incremento de 25% en el riesgo de desarrollar cáncer de riñón, atribuyéndose el desarrollo del 10% de los cánceres renales a la obesidad.<sup>(40)</sup> En otro estudio se estimó que 17 a 26% del total de cáncer renal, en hombres y mujeres respectivamente, son atribuibles al exceso de peso.<sup>(41)</sup> En un metanálisis que incluyó 221 estudios se encontró una correlación consistente entre el desarrollo de cáncer renal tanto en hombres como en mujeres y la obesidad.<sup>(42)</sup> En este metanálisis el cáncer de riñón triplicó su prevalencia en presencia de obesidad, por cada incremento de 5 Kg/m<sup>2</sup> en el IMC el RR de desarrollo de cáncer renal fue 1.24 (95% IC, 1.20-1.28). Los mecanismos por los que la obesidad incrementa el riesgo de cáncer renal no están bien clarificados. Se conoce que la hiperinsulinemia secundaria a la insulinoresistencia determina un incremento en los niveles circulantes de factores de crecimiento derivados de la insulina los que se han vinculado al crecimiento de diferentes tipos de células tumorales.<sup>(43)</sup> Explicaciones adicionales se vinculan a funciones endocrinas del tejido adiposo<sup>(44)</sup> que determinan alteraciones de la inmunidad<sup>(45)</sup> y generan un estado inflamatorio mantenido<sup>(46)</sup> que puede influir en el desarrollo de neoplasias.

## **Sobrepeso y la obesidad se vinculan a mayor frecuencia y severidad de injuria renal aguda (IRA) en pacientes hospitalizados.**

La frecuencia de IRA se ve incrementada en función del aumento del IMC en pacientes hospitalizados en cuidados críticos. En un estudio reciente la incidencia de IRA en cuidados críticos fue 18.6% en normopeso, 20.6% en pacientes con sobrepeso, 22.5% en obesidad estadio 1, 24.3% en obesidad estadio 2 y 24% en obesidad estadio 3. El odds ratio (IC 95%) ajustado para cada grupo fue 1.8, 1.35, 1.47 y 1.59 respectivamente. Cada incremento de 5 kg/m<sup>2</sup> en el IMC se asoció con un aumento del 10% en el riesgo de desarrollar IRA.<sup>(47)</sup>

## **El desarrollo de hígado graso como consecuencia de la obesidad es un factor de riesgo emergente para el desarrollo de ERC.**

El hígado graso no alcohólico (HGNA) consecuencia del depósito hepático de lípidos es una causa creciente de cirrosis, enfermedad hepática terminal y hepatocarcinoma. Se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más frecuente en los países con altos ingresos afectando hasta un tercio de la población general adulta, y ha tomado una trayectoria que seguramente la convierta en la causa más común de ingreso a lista de trasplante hepático en Estados Unidos.<sup>(48)</sup> El HGNA y la ERC comparten múltiples factores de riesgo (obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipemia aterogénica, hipertensión) y vías patogénicas. Múltiples estudios transversales han demostrado de forma consistente que la presencia de HGNA diagnosticado por imagen o histología está asociada con un incremento en la prevalencia de ERC<sup>(49)</sup>. En estos estudios la prevalencia de ERC en pacientes con HGNA varió entre 20 y 55% comparado con poblaciones con factores de riesgo similares pero sin HGNA en que la prevalencia de ERC fue entre 5 y 30%.

La asociación entre HGNA y ERC fue, en estos trabajos, independiente de los factores de riesgo cardiorrenales comunes. En un estudio de cohorte que incluyó 8400 hombres no hipertensos con función renal normal y sin proteinuria al momento del ingreso, seguidos durante una media de 3.2 años, el HGNA (diagnosticado por ecografía) se asoció con una mayor incidencia de ERC (IC 95%, HR 1.60, 1.3 - 2.0). Este hallazgo se mantuvo después de ajustar factores de riesgo como IMC, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, niveles de proteína C reactiva en plasma, filtrado glomerular basal y otros posibles factores de confusión.<sup>(50)</sup> En el estudio Valpolicella Heart Diabetes Study, 1760 pacientes con diabetes tipo 2 y función renal preservada fueron seguidos durante un período de 6.5 años. Los pacientes con HGNA mostraron una mayor incidencia de ERC (IC 95%, HR 1.69, 1.3 - 2.6). Este hallazgo estuvo presente después del ajuste por edad, sexo, IMC, circunferencia de la cintura, presión arterial, hemoglobina glucosilada, lípidos, filtrado glomerular basal, microalbuminuria y uso de antihipertensivos e hipoglucemiantes.<sup>(51)</sup> Una revisión sistemática con metanálisis que incluyó 33 estudios (20 estudios transversales y 13 estudios longitudinales con un total de 64.000 individuos) examinaron la asociación entre HGNA y ERC. La presencia de HGNA se asoció con el doble de prevalencia de desarrollar ERC (IC 95%, OR 2.12, 1.7-2.7) y con un aumento de casi dos veces en la incidencia (IC 95%, HR 1.79, 1.7 -1.9) en los estudios transversales y longitudinales respectivamente.<sup>(52)</sup> Múltiples factores pueden explicar el vínculo patogénico entre HGNA y ERC entre los que se ha citado a la presencia de nutrientes como la fructosa y el ácido úrico aumentados, el descenso en los niveles de vitamina D, descenso en los niveles de adiponectina, incremento en los niveles de hormonas como la fetuina-A, incremento de citokinas y sus receptores, alteraciones en la microbiota intestinal y alteraciones en transportadores de la glucosa entre otros.<sup>(49)</sup>

### **La obesidad incrementa significativamente el riesgo de ERC extrema en los donantes de riñón.**

En un reciente estudio tendiente a evaluar el riesgo de desarrollar ERC extrema (ERCE) entre pacientes adultos donantes de riñón, se incluyó 119.769 donantes con un seguimiento máximo de 20 años. Los donantes obesos (IMC > 30) fueron mayoritariamente varones, afroamericanos y con cifras tensionales más elevadas que los no obesos. El riesgo estimado de desarrollar ERCE 20 años después de la donación fue de 93,3 por 10.000 en los pacientes con obesidad al momento de ser donantes vs 39,7 por 10.000 en los pacientes no obesos. Los donantes obesos tuvieron un aumento significativo del 86% en el riesgo de ERCE comparados con sus homólogos no obesos (IC 95%, RR 1.86, 1.05-3.30). Por cada unidad de aumento en el IMC por encima de 27 Kg/m<sup>2</sup> hubo un aumento significativo asociado de 7% en el riesgo de desarrollar ERCE. El impacto de la obesidad en el riesgo de ERCE fue similar para los donantes masculinos y femeninos, afroamericanos y caucásicos.<sup>(51)</sup>

### **Múltiples y variados mecanismos subyacen al daño renal en la obesidad.**

Los mecanismos exactos mediante los cuales la obesidad determina el desarrollo o la progresión de enfermedad renal no están totalmente aclarados. La mayoría de los obesos no desarrollará enfermedad renal, este hecho sumado a la observación de que casi un 25% de obesos se comportan como "metabólicamente sanos" sugiere que el solo incremento de peso no es suficiente para generar lesión renal.<sup>(53)</sup> Algunos de los efectos deletéreos de la obesidad sobre el riñón están vinculados a comorbilidades determinadas por la misma, principalmente diabetes mellitus e hipertensión arterial. Sin embargo, un conjunto importante de mediadores metabólicos vinculados al tejido adiposo, son capaces de generar lesión renal. Es conocido que el tejido adiposo es un órgano endocrino. Las hormonas que secreta son denominadas en su conjunto adipokinas y tienen acción sistémica.

La **adiponectina** es una proteína producida predominantemente por el tejido adiposo. Tiene un elevado peso molecular y es capaz de circular como monómero o multímeros. Se han encontrado niveles bajos de adiponectina en pacientes con obesidad, y estos bajos niveles se han vinculado a un incremento en la mortalidad de causa cardiovascular.<sup>(54,55,56)</sup> Se ha encontrado a nivel renal al menos dos receptores capaces de ligar adiponectina: adipo R1 y adipo R2.<sup>(57,58)</sup> El receptor adipo R2 está ubicado mayoritariamente a nivel podocitario y es activado a través de la vía de las kinasas frente a la presencia de adiponectina.<sup>(59,60)</sup> Cambios moleculares vinculados a la activación del receptor podocitario de adiponectina determinan una menor permeabilidad a la albúmina por el diafragma de filtración<sup>(61)</sup> por lo que se ha planteado que la adiponectina puede tener un rol protector a nivel podocitario. Se ha encontrado una correlación entre la hipoadiponectinemia y la presencia de albuminuria en pacientes con hipertensión arterial y obesidad.<sup>(62,63)</sup> A nivel experimental el déficit de adiponectina se ha asociado a alteraciones pedicelares podocitarias en presencia de un endotelio sin lesiones. En ausencia de adiponectina se observó fusión pedicular y reducción en el número de pedicelos.<sup>(59)</sup> El incremento en los

niveles de adiponectina tanto exógena como endógena se ha vinculado a normalización en la morfología podocitaria y disminución de la albuminuria en pacientes con obesidad de reciente diagnóstico y enfermedad renal.<sup>(59)</sup> Bajos niveles de adiponectina determinan cambios en la isoforma de la enzima NAPDH oxidasa generándose incremento en especies reactivas de oxígeno y daño vascular.<sup>(64)</sup> Se ha encontrado que la hipoadiponectinemia se vincula a progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2.<sup>(65)</sup> La presencia de adiponectina tiene al parecer un rol protector a nivel tubular. Se han hallado receptores para adiponectina en las células tubulares humanas.<sup>(66)</sup> Se ha postulado que la presencia de adiponectina es capaz de mitigar parte del efecto de la angiotensina-II a nivel tubular. La angiotensina-II induce a ese nivel la activación del NF- $\kappa$ B que es un mediador de la respuesta inflamatoria celular y que a nivel de las células tubulares media la producción de fibronectina y matriz extracelular capaces de determinar injuria tubular.<sup>(67)</sup>

**La fetuina-A** (alfa-2-Heremans Schmid glicoproteína), es una glicoproteína circulante, miembro de la familia de los inhibidores de la cisteína proteasa.<sup>(68,69)</sup> Es sintetizada por los hepatocitos y está presente en todos los fluidos extracelulares.<sup>(70)</sup> Su presencia induce insulino-resistencia en el músculo esquelético y en el hígado mediante la inhibición de una tirosinquinasa del receptor de insulina.<sup>(71,72)</sup> Altos niveles de fetuina-A se han asociado con obesidad e insulino-resistencia en pacientes con ERC.<sup>(73)</sup>

**La leptina** es una proteína secretada por los adipocitos y vinculada a la familia de receptores de citokina clase I. Circula bajo cinco isoformas y se une a dos tipos diferentes de receptor. El rol primario de la leptina es actuar a nivel del sistema nervioso central (hipotálamo) en centro de saciedad, limitando la ingesta alimentaria como forma de regular el balance entre apetito e ingesta calórica.<sup>(74)</sup> La mayor parte de los efectos de la leptina están mediados por la unión al receptor Ob-Rb que se expresa a nivel central mayoritariamente en el hipotálamo. El balance entre apetito y gasto calórico se obtiene mediante la activación de la propiomelanocortina (POMC). La POMC determina la producción de hormona estimulante-alfa de los melanocitos que una vez unida a los receptores 3 y 4 de la melanocortina reduce el apetito y estimula el gasto energético.<sup>(75,76)</sup> En individuos magros, el ayuno disminuye la concentración de leptina mientras que la hiperalimentación aumenta sus niveles. Por el contrario, en los pacientes obesos este mecanismo fisiológico se ve afectado.<sup>(77)</sup> Esta observación sugiere una resistencia a la leptina a nivel del hipotálamo y de los órganos metabólicos, en esta población. Los niveles circulantes de leptina son proporcionales a la cantidad de tejido adiposo y se incrementan con la obesidad. La leptina es filtrada y eliminada a nivel renal por lo que sus niveles se incrementan en la ERC, siendo uno de los mediadores que se ha vinculado al ambiente aterogénico de la misma.<sup>(78)</sup>

**Leptina y proteinuria.** Las células renales expresan mayoritariamente una isoforma corta del receptor Ob-Ra.<sup>(79)</sup> La exposición por corto tiempo a la leptina es capaz de inducir la síntesis de factor de crecimiento alfa-1, el que determina proliferación endotelial a nivel glomerular.<sup>(80)</sup> Sin embargo la exposición por tiempo prolongado se ha vinculado a regulación en menos de la expresión glomerular de colágeno tipo I y tipo IV en células mesangiales y del endotelio glomerular, con depósito de matriz extracelular, glomeruloesclerosis y un incremento significativo de la proteinuria independiente de los incrementos de la presión arterial.<sup>(81)</sup> A nivel de las células endoteliales glomerulares, la leptina estimula la proliferación celular e incrementa la síntesis de colágeno tipo IV. En las células mesangiales incrementa la síntesis de colágeno tipo I.<sup>(80,82)</sup> Estos cambios estructurales pueden vincularse al desarrollo de enfermedad glomerular en el contexto de la obesidad.

**Leptina y daño tubular.** A nivel experimental la exposición prolongada a leptina induce apoptosis en células tubulares renales in vitro<sup>(83)</sup> a través de un incremento en la expresión de prostaglandina E2 mediada por ciclooxigenasa-2.

**El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a)**, una citokina inflamatoria, se encuentra elevado a nivel sistémico en pacientes obesos y juega un rol fundamental en la insulinoresistencia derivada de la obesidad. Niveles elevados de receptor de TNF-a se han asociado con un descenso en el filtrado glomerular en pacientes con diabetes tipo 2 e IMC>30 Kg/m<sup>2</sup>.<sup>(84)</sup> A nivel experimental se encontró que los niveles elevados de TNF-a determinan cambios en el citoesqueleto podocitario y en la membrana basal glomerular.<sup>(85)</sup> Junto con la presencia de macrófagos y niveles elevados de interleukina 1, el TNF-a es capaz de suprimir la actividad del gen promotor de la nefrina<sup>(86)</sup> pudiendo por este mecanismo explicarse la alteración podocitaria que ocurre cuando se elevan sus niveles en la obesidad.

**La interleukina 6 (IL-6)** es otra molécula inflamatoria que se encuentra elevada en pacientes obesos y que se ha relacionado a la presencia de insulinoresistencia.<sup>(87)</sup> En pacientes con ERC el incremento de la masa grasa se acompaña de un aumento en los niveles circulantes de IL-6.<sup>(88)</sup> Asimismo sus niveles plasmáticos guardan correlación inversa con los niveles circulantes de adiponectina plasmática.<sup>(89)</sup> Si bien el mecanismo por el que determina lesión renal permanece

aún desconocido estos cambios metabólicos vinculados a su fisiología posiblemente están involucrados.

La expresión de **moléculas de adhesión** a nivel de las células endoteliales está incrementada en pacientes con insulinoresistencia y enfermedad renal. A nivel experimental se ha observado que la expresión de moléculas de adhesión endotelial como ICAM-1 juegan un rol central en la infiltración glomerular por macrófagos en la nefropatía diabética.<sup>(90)</sup> Los niveles séricos de moléculas como ICAM-1, VCAM-1, P-selectina y E-selectina están incrementados en pacientes obesos y con nefropatía diabética.<sup>(91)</sup> Se estima que estas moléculas en el contexto de la obesidad generan cambios morfológicos y funcionales renales secundarios a la infiltración macrofágica.

El **sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA)** también participa en el desarrollo de enfermedad renal en el contexto de la obesidad. Múltiples estudios han identificado un sistema RAA nativo a nivel del tejido adiposo visceral de pacientes con obesidad.<sup>(92,93)</sup> La disminución en el peso corporal (de al menos 5%) se ha correlacionado con disminución en los niveles plasmáticos de angiotensinógeno, renina y aldosterona en pacientes obesos, con disminución de la actividad de la enzima conversora de angiotensina y la expresión de angiotensinógeno a nivel de la grasa visceral.<sup>(93)</sup> Adicionalmente el tejido adiposo segregá factores secretantes de mineralocorticoides, los que determinan la producción de angiotensina II a nivel suprarrenal de forma independiente.<sup>(94)</sup> Además de los conocidos efectos vinculados a la aldosterona, esta hormona es capaz de disminuir la expresión de nefrina y podocina a nivel podocitario determinando así daño glomerular.<sup>(95)</sup>

La **insulinoresistencia** vinculada a la obesidad es una importante vía vinculada al daño renal en este contexto. La insulinoresistencia es un potente factor asociado al desarrollo de albuminuria en pacientes no diabéticos.<sup>(96)</sup> Incluso la hiperinsulinemia por sí sola se ha asociado al desarrollo de albuminuria en pacientes sanos<sup>(97)</sup> y en diabéticos tipo 2.<sup>(98)</sup> Los podocitos expresan transportadores de glucosa GLUT-1 y GLUT-4.<sup>(99)</sup> La fosforilación de alguna de las moléculas vinculadas a estos transportadores se ha vinculado a insulinoresistencia a nivel renal y determina que los podocitos respondan a la insulina lo que incrementa la susceptibilidad al daño celular a ese nivel.<sup>(100)</sup> La insulinoresistencia renal también se ha asociado a una regulación en menor en la expresión de la nefrina, con los cambios estructurales a nivel podocitario que de ello se derivan. La insulina asimismo determina afectación directa de canales de calcio vinculados a los podocitos<sup>(101)</sup> lo que altera la red de actina podocitaria con cambios estructurales a dicho nivel.<sup>(102)</sup>

El **estrés oxidativo** vinculado a la obesidad se ha asociado a daño renal. El síndrome metabólico se ha vinculado a la producción de radicales libres por acción de enzimas de la familia NADPH oxidasa. A nivel experimental se asoció la obesidad con un incremento significativo de especies reactivas de oxígeno (ERO) a nivel de la corteza renal. Estos niveles de ERO se asociaron con un incremento en los lípidos plasmáticos, niveles de insulina, proteína C reactiva, creatininemia y albuminuria. Asimismo determinaron mayor expresión de moléculas proinflamatorias a nivel cortical.<sup>(103)</sup>

### Es necesario realizar intervenciones para reducir el sobrepeso-obesidad y la enfermedad renal dependiente del mismo.

El primer paso dirigido a desarrollar intervenciones en salud es detectar a los pacientes con sobrepeso-obesidad, particularmente aquellos con riesgo elevado de desarrollar ERC (hipertensos, diabéticos), para informarlos del riesgo potencial al que están expuestos. Existen múltiples experiencias en intervenciones de atención primaria dirigidas a identificar e informar a esta población. Asimismo múltiples programas de vigilancia dirigidos a monitorizar la detección de pacientes en riesgo y la evolución de los mismos han demostrado ser costo-efectivos.<sup>(3)</sup>

En pacientes diabéticos con sobrepeso u obesidad una intervención en el estilo de vida, que incluyó restricción calórica y aumento de la actividad física en comparación con un seguimiento estándar que incluyó medidas educativas y tratamiento de la diabetes, mostró una reducción del 30% en el desarrollo de ERC incidente.<sup>(104)</sup> Sin embargo estos cambios no redundaron en un descenso significativo de eventos cardiovasculares. En un metanálisis que incluyó pacientes con ERC obesos en los que se realizó intervenciones dirigidas a reducir el peso corporal, éstas se asociaron a reducción de la presión arterial, de la hiperplasia glomerular y de la proteinuria.<sup>(105)</sup> El descenso de peso es una intervención que ha demostrado mejorar la hiperfiltración y la proteinuria asociada a la obesidad.<sup>(106)</sup> Existe una correlación positiva entre el grado de descenso de peso y la reducción de la proteinuria despistados otros factores de confusión.<sup>(107)</sup> Asimismo la mejoría en el estilo de vida con disminución de peso y ejercicio físico incrementan los niveles de adiponectina y generan un perfil de adipokinas más favorable.<sup>(108)</sup>

Una revisión que incluye estudios dirigidos a valorar el impacto de la reducción de peso mediante diferentes estrategias (dieta, ejercicio, fármacos para el tratamiento de la obesidad y cirugía bariátrica) sobre diferentes parámetros de daño y función renal, concluye que por cada kilogramo de pérdida de peso intencional la proteinuria disminuye en promedio 110 mg (IC 95%, 60-160 mg, p<.001) y la albuminuria desciende 1.1 mg (IC 95%, 0.5-2.4 mg, p<0.11). Descensos significativos en el filtrado glomerular o clearance de creatinina luego de la pérdida de peso se observaron en el conjunto de individuos sometidos a cirugía bariátrica. Este grupo tenía con más frecuencia obesidad mórbida, con un clearance de creatinina previo a la intervención significativamente mayor que otros grupos (140.2 vs 88 ml/minuto). Si bien los descensos en el clearance de creatinina no fueron significativos en el grupo en los que no se realizó cirugía bariátrica, el filtrado glomerular estimado y el clearance de creatinina se redujo globalmente 17% comparado con los valores basales (IC 95%, 8-26%).<sup>(109)</sup>

### **La inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona se ha mostrado beneficiosa en esta población.**

El tratamiento con IECA disminuye los niveles de proteinuria en pacientes con enfermedad renal vinculada a la obesidad de forma similar a la que lo hace el descenso de peso.<sup>(107)</sup> Sin embargo en un análisis post-hoc del estudio REIN se demostró que el efecto protector de la inhibición de la enzima conversora de angiotensina en pacientes con ERC proteinúrica era máximo en pacientes obesos y más atenuado en pacientes con IMC normal o bajo.<sup>(110)</sup> Los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA) por tanto continúan siendo la primera opción antihipertensiva para la hipertensión arterial asociada a la obesidad.<sup>(111)</sup> Los antagonistas de la aldosterona demostraron adicionalmente incrementar los niveles de adiponectina y disminuir la expresión del receptor de angiotensina-II.<sup>(112)</sup>

En la tabla 1 se presentan las conclusiones de múltiples trabajos que vinculan sobrepeso y obesidad con el desarrollo de enfermedad renal.

Estudio	Pacientes	Variables sobrepeso/ obesidad	Variables enfermedad renal	Resultados
Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) Study (14)	7,676 pacientes sin diabetes	-IMC elevado (sobrepeso y obesidad*) -distribución central de la grasa (índice cintura/cadera)	-Presencia de albuminuria (30-300 mg en 24 horas) -Aumento o disminución del FG	-Obesidad (+) / distribución central de la grasa (+): alto riesgo de albuminuria -Obesidad (+) / distribución central de la grasa (+/-): alto riesgo de aumento del FG -Distribución central de la grasa (+) / obesidad (+/-): asociación con disminución del FG.
Multinational study of hypertensive outpatients (113)	20.828 pacientes de 26 países	-IMC elevado -Circunferencia abdominal	-Prevalencia de albuminuria buscada con tira de orina	-Elevada circunferencia abdominal se asoció con el desarrollo de albuminuria independientemente del IMC.
Framingham Multi-Detector Computed Tomography (MDCT) cohort (15)	3.099 pacientes	-Búsqueda de tejido adiposo visceral y tejido adiposo subcutáneo	-Prevalencia de albU/crU > 25 mg/g en mujeres y > 17 mg/g en hombres	-La presencia de tejido adiposo visceral se asoció con incremento de albU/crU en hombres pero no en mujeres
CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study (114)	2.354 pacientes con función renal normal, entre 28 y 40 años de edad	-Obesidad* -Dieta y estilo de vida declarados en el estudio	-Microalbuminuria incidente	-La obesidad (OR 1.9) y una dieta no saludable (OR 2) se asociaron con albuminuria incidente
Hypertension Detection and Follow-Up Program (6)	5.897 pacientes adultos con HTA	-Sobrepeso y obesidad* vs IMC normal	-ERC incidente (proteinuria 1 + o mayor y/o FG < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-Sobrepeso (OR 1.12) y obesidad (OR 1.40) se asociaron con ERC incidente

Framingham Offspring Study (115)	2.676 pacientes libres de ERC estadio 3	-IMC alto vs IMC normal*	-ERC estadio 3 incidente -Proteinuria incidente	-Elevado IMC no se asoció con el desarrollo de ERC estadio 3 -Elevado IMC se asoció con el desarrollo de proteinuria incidente
Physicians' Health Study (116)	11.104 hombres jóvenes sanos	-IMC dividido en quintiles -Incremento del IMC en el tiempo vs IMC estable en el tiempo	-Descenso del FG (< 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) incidente	-Elevado IMC de base e incremento del IMC en el tiempo se asociaron a incremento en el riesgo de ERC incidente
Nation-wide US Veterans Administration cohort (117)	3.376.187 adultos con FG de base ≥ 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	-Categorías de IMC desde <20 a >50 Kg/m <sup>2</sup>	-Declinación rápida de la función renal (pendiente negativa del FG > 5 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-IMC >30 Kg/m <sup>2</sup> se asocia con pérdida rápida de la función renal
Nation-wide population-based study from Sweden (118)	926 pacientes con ERC moderada/ avanzada comparados con 998 controles	-IMC ≥25 vs IMC <25 Kg/m <sup>2</sup>	-ERC vs no-ERC	-Elevado IMC se asoció con un riesgo 3 veces mayor de ERC
Nation-wide population based study in Israel (119)	1.194.704 adolescentes varones y mujeres examinados para el servicio militar	-IMC elevado (sobrepeso y obesidad) vs. IMC normal*	-ERCE incidente	-Sobrepeso (HR 3) y obesidad (HR 6.89) se asocian con alto riesgo de ERCE
The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT-1) (120)	74.986 adultos	-Categorías de IMC*	-Incidencia de ERCE o muerte de causa renal	-IMC >30 kg/m <sup>2</sup> se asoció con peores resultados
Community-based screening in Okinawa, Japan (121)	100.753 pacientes > 20 años	-Cuartiles de IMC	-Incidencia de ERCE	-Elevado IMC se asoció con incremento del riesgo de desarrollar ERCE en hombres pero no en mujeres
Nation-wide US Veterans Administration cohort (122)	453.946 adultos con FG de base <60/ml/min/1.73m <sup>2</sup>	-Categorías de IMC desde <20 a >50 Kg/m <sup>2</sup>	-Incidencia de ERCE -Duplicación de valores de reatinina sérica -Pendientes de FG	-Obesidad moderada y severa se asoció con peores resultados renales
Kaiser Permanente Northern California (123)	320.252 adultos con y sin ERC de base	-Sobrepeso clase I , II y obesidad extrema vs. IMC normal*	-Incidencia de ERCE	-Existió alto riesgo lineal de ERCE con las diferentes categorías de IMC elevado
REGARDS (Reasonsfor Geographic and Racial Differences in Stroke) Study (124)	30.239 pacientes	-Circunferencia abdominal o IMC elevados	Incidencia de ERCE	-IMC por encima de lo normal no se asoció con ERCE luego de ajustarlo por la circunferencia abdominal -Elevada circunferencia abdominal se asoció con ERCE

**Tabla 1:** Estudios que vinculan sobrepeso y obesidad con el desarrollo de enfermedad renal. Modificado de (125)

IMC: índice de masa corporal. \* peso normal = IMC 18.5-24.9 Kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso = IMC 25-29.9 Kg/m<sup>2</sup>, obesidad clase I = IMC 30-34.9 Kg/m<sup>2</sup>, obesidad clase II = IMC 35-39.9 Kg/m<sup>2</sup>, obesidad clase III = IMC>40 Kg/m<sup>2</sup>.FG: filtrado glomerular, albU/crU: cociente albuminuria/creatininuria en orina aislada. OR: Odds Ratio, HR: Hazard ratio, HTA: hipertensión arterial. ERC: enfermedad renal crónica, ERCE: enfermedad renal crónica extrema.

En la tabla 2 se resumen resultados de estudios dirigidos a evaluar el impacto del descenso de peso mediante restricción calórica o cirugía bariátrica sobre la proteinuria, el filtrado glomerular y el clearance de creatinina.

Estudio	intervención	Participantes (n)	Seguimiento (semanas)	DIMC óD peso corporal	Media D proteinuria	Media D albuminuria	Media DCICr ml/min	Media FG ml/min
Chagnac (126)	CB	8	52	-48.8 kg		-49.6 mg/24h		-35
Navarro-Díaz (127)	CB	61	104	-58 kg	-0.03 g/24h	-10.8 g/24h	-21.5	
Morales (128)	RC	20	20	-3.6 Kg	-0.9 g/24h		-1.1	
Praga (129)	RC	9	52	-4.5 Kg/m <sup>2</sup>	-2.5 g/24h		-4	
Saiki (130)	RC	22	4	-6.2 kg	-1.77 g/24h		+5	
Cubeddu (131)	RC	18	52	-9.5 kg		-8.9 mg/24h	-11	
Solerte (132)	RC	24	24	-7.3 Kg/m <sup>2</sup>	-0.66 g/24h	-332 mg/24h	+12	+15

**Tabla 2:** Trabajos dirigidos a evaluar el impacto del descenso de peso sobre la proteinuria, filtrado glomerular y clearance de creatinina.

### Mensajes para llevar:

- El sobrepeso y la obesidad son una epidemia de la que Uruguay no está exento. Uno de cada dos uruguayos presenta sobrepeso u obesidad y uno de cada cinco uruguayos es obeso.
- La obesidad se vincula al desarrollo y progresión de la enfermedad renal. Este vínculo es consecuencia directa de la obesidad así como de la presencia de comorbilidades derivadas de esta, principalmente diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia e hiperuricemia.
- La obesidad se vincula al desarrollo de lesión glomerular secundaria a factores hemodinámicos que determinan hiperfiltración por una mayor demanda metabólica y por la presencia de la entidad denominada “riñón graso”.
- La obesidad y algunas de sus consecuencias (síndrome metabólico, hiperuricemia) determinan el desarrollo de nefrolitiasis y las repercusiones que ésta determina a nivel renal.
- El sobrepeso y la obesidad se vinculan fuertemente con el desarrollo de neoplasias, dentro de las que el neoplasma de riñón es una de las más prevalentes.
- La obesidad se ha vinculado a incremento en el riesgo de desarrollar lesión renal aguda en pacientes hospitalizados y a mayor severidad de la misma una vez que está instalada.
- El hígado graso no alcohólico como consecuencia de la obesidad es un factor de riesgo emergente para el desarrollo de ERC.
- El tejido graso se comporta como un órgano endocrino y múltiples mediadores vinculados a la obesidad (adiponectina, fetuina-A, leptina), a la inflamación (interleukina-6, factor de necrosis tumoral alfa), al endotelio (moléculas de adhesión endotelial) y al estrés oxidativo se vinculan a efectos directos de la obesidad sobre el desarrollo de la enfermedad renal.
- El descenso de peso, los cambios en el estilo de vida y el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona han mostrado contrarrestar en parte los efectos nocivos de la obesidad sobre la enfermedad renal.

## Bibliografía

- 1- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* [Internet]. 2006 Apr 5 [cited 2017 Mar 1];295(13):1549-55. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.295.13.1549>
- 2- Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2013 Aug 3 [cited 2017 Mar 1];382(9890):427-51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361360937X>
- 3- Organización Panamericana de la Salud. América Latina y el Caribe: Panorama de la seguridad alimentaria y nutricional. Sistemas alimentarios sostenibles para poner fin al hambre y la malnutrición, 2016. Panorama de la seguridad alimentaria y nutricional [Internet]. Washington DC; 2016; Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/33680>
- 4- Pisabarro R, Gutiérrez M, Bermúdez C, Prendez D, Recalde A, Chaftare Y, et al. Segunda Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad (ENSO 2) adultos (18-65 años o más). *Rev médica del Uruguay*. Sindicato Médico del Uruguay; 2009;25(1):14-26.
- 5- Alvarez R, Bonapeich S, González Mora F, Rodríguez MJ. Prevalencia de Sobrepeso y Obesidad. 2º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Cónicas no Trasmisibles [Internet]. Montevideo; 2013:46-9. Available from: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/2DA\\_ENCUESTA\\_NACIONAL\\_final2\\_digital.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/2DA_ENCUESTA_NACIONAL_final2_digital.pdf)
- 6- Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2005 Oct [cited 2017 Mar 1];46(4):587-94. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027263860500853X>
- 7- Foster MC, Hwang S-J, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2008 Jul [cited 2017 Mar 1];52(1):39-48. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638608005751>
- 8- Othman M, Kawar B, El Nahas AM. Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2009 [cited 2017 Mar 1];113(1):c16-23. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000228071>
- 9- Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Guichan C, Hou S, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2017 Mar 1];17(5):1453-9. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2005111241>
- 10- Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int* [Internet]. 2017 Feb 7 [cited 2017 Mar 1]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253816307529>
- 11- Rios Bruno P, Schwedt E, Solá Schnir L, Gadola L, de Souza N, Lamadrid V. Importancia del examen médico preventivo para el diagnóstico precoz de enfermedad renal en Uruguay. Programa Nacional de Salud Renal. *Arch Med Interna*. 2015;37(3):114-21.
- 12- Programa de Salud Renal. Fondo Nacional de Recursos. Uruguay. Informe 2014-2015 [Internet]. Montevideo; 2015. Available from: [http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/programas/informe\\_renal\\_2014-2015.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/programas/informe_renal_2014-2015.pdf)
- 13- Klausen KP, Parving H-H, Scharling H, Jensen JS. Microalbuminuria and obesity: impact on cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 Mar 1];71(1):40-5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.2008.03427.x>
- 14- Pinto-Sietsma S-J, Navis G, Janssen WMT, de Zeeuw D, Gans ROB, de Jong PE, et al. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 Apr [cited 2017 Mar 1];41(4):733-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12666059>
- 15- Foster MC, Hwang S-J, Massaro JM, Hoffmann U, DeBoer IH, Robins SJ, et al. Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2011 Jun 23 [cited 2017 Mar 1];19(6):1284-9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2010.308>
- 16- Tran HA. Obesity-related glomerulopathy. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Dec [cited 2017 Mar 1];89(12):6358. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2004-1174>

- 17- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* [Internet]. 2001 Apr [cited 2017 Mar 1];59(4):1498–509. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815476264>
- 18- Goumenos DS, Kawar B, El Nahas M, Conti S, Wagner B, Spyropoulos C, et al. Early histological changes in the kidney of people with morbid obesity. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2017 Mar 1];24(12):3732–8. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfp329>
- 19- Chen H-M, Li S-J, Chen H-P, Wang Q-W, Li L-S, Liu Z-H. Obesity-related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2008 Jul [cited 2017 Mar 1];52(1):58–65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638608005337>
- 20- Kramer H. Obesity and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* [Internet]. Basel: KARGER; 2006 [cited 2017 Mar 1];151:1–18. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000095315>
- 21- MADIAS NiE. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*. Elsevier; 1983;23:647–55.
- 22- Chen H-M, Liu Z-H, Zeng C-H, Li S-J, Wang Q-W, Li L-S. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2006 Nov [cited 2017 Mar 1];48(5):772–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638606012315>
- 23- Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2008 Apr 23 [cited 2017 Mar 1];294(4):F685–96. Available from: <http://ajprenal.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajprenal.00324.2007>
- 24- Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2000 May [cited 2017 Mar 1];278(5):F817–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10807594>
- 25- de Vries APJ, Ruggenenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014 May [cited 2017 Mar 1];2(5):417–26. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858714700658>
- 26- Foster MC, Hwang S-J, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2017 Mar 1];58(5):784–90. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315>
- 27- Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2001 Jun [cited 2017 Mar 1];12(6):1211–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11373344>
- 28- Knight SF, Quigley JE, Yuan J, Roy SS, Elmarakby A, Imig JD. Endothelial Dysfunction and the Development of Renal Injury in Spontaneously Hypertensive Rats Fed a High-Fat Diet. *Hypertension* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2017 Mar 1];51(2):352–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158349>
- 29- Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K, Ikegami M, Kawamura T, et al. Low Glomerular Density with Glomerulomegaly in Obesity-Related Glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2017 Mar 1];7(5):735–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22403274>
- 30- Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2017 Mar 1];62(1):160–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283812004046>
- 31- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1998 Sep [cited 2017 Mar 1];9(9):1645–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9727373>
- 32- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* [Internet]. 2005 Jan 26 [cited 2017 Mar 1];293(4):455–62. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.293.4.455>
- 33- Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CYC. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* [Internet]. 2004 Apr [cited 2017 Mar 1];65(4):1422–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815498539>
- 34- Lemann J, Pleuss JA, Worcester EM, Hornick L, Schrab D, Hoffmann RG. Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int* [Internet]. 1996 Jan [cited 2017 Mar 1];49(1):200–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8770968>

- 35- Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* [Internet]. 2004 Jan [cited 2017 Mar 1];12(1):106–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2004.14>
- 36- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* [Internet]. 2005 Sep [cited 2017 Mar 1];68(3):1230–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105055>
- 37- Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, et al. Insulin activates Na(+)/H(+) exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2017 Mar 1];283(3):F532–9. Available from: <http://ajprenal.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajprenal.00365.2001>
- 38- Chobanian MC, Hammerman MR. Insulin stimulates ammoniagenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol* [Internet]. 1987 Dec [cited 2017 Mar 1];253(6 Pt 2):F1171–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3322042>
- 39- Sinha MK, Collazo-Clavell ML, Rule A, Milliner DS, Nelson W, Sarr MG, et al. Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Kidney Int* [Internet]. 2007 Jul [cited 2017 Mar 1];72(1):100–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815525003>
- 40- Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2014 Aug 30 [cited 2017 Mar 1];384(9945):755–65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614608928>
- 41- Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2017 Mar 1];16(1):36–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467404>
- 42- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* [Internet]. 2008 Feb 16 [cited 2017 Mar 1];371(9612):569–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280327>
- 43- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2004 Aug [cited 2017 Mar 1];4(8):579–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286738>
- 44- Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev* [Internet]. 2012 Aug [cited 2017 Mar 1];33(4):547–94. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/er.2011-1015>
- 45- Lamas O, Martí A, Martínez JA. Obesity and immunocompetence. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2002 Aug [cited 2017 Mar 1];56 Suppl 3:S42–5. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.ejcn.1601484>
- 46- Lim C, Savan R. The role of the IL-22/IL-22R1 axis in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Mar 1];25(3):257–71. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359610114000380>
- 47- Danziger J, Chen KP, Lee J, Feng M, Mark RG, Celi LA, et al. Obesity, Acute Kidney Injury, and Mortality in Critical Illness. *Crit Care Med* [Internet]. 2016 Feb [cited 2017 Mar 12];44(2):328–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26496453>
- 48- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Mar 12];64(6):1388–402. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827815007345>
- 49- Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017 Feb 20 [cited 2017 Mar 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218263>
- 50- Chang Y, Ryu S, Sung E, Woo H-Y, Oh E, Cha K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism* [Internet]. 2008 Apr [cited 2017 Mar 12];57(4):569–76. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049507004167>
- 51- Targher G, Chonchol M, Bertolini L, Rodella S, Zenari L, Lippi G, et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008

- Aug 11 [cited 2017 Mar 12];19(8):1564–70. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2007101155>
- 52- Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Woodward M, editor. PLoS Med [Internet]. 2014 Jul 22 [cited 2017 Mar 12];11(7):e1001680. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001680>
- 53- Blüher M. The distinction of metabolically “healthy” from “unhealthy” obese individuals. Curr Opin Lipidol [Internet]. 2010 Feb [cited 2017 Mar 1];21(1):38–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19915462>
- 54- Jalovaara K, Santaniemi M, Timonen M, Jokelainen J, Kesäniemi YA, Ukkola O, et al. Low serum adiponectin level as a predictor of impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus in a middle-aged Finnish population. Metabolism [Internet]. 2008 Aug [cited 2017 Mar 1];57(8):1130–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049508001236>
- 55- Takemura Y, Walsh K, Ouchi N. Adiponectin and cardiovascular inflammatory responses. Curr Atheroscler Rep [Internet]. 2007 Sep [cited 2017 Mar 1];9(3):238–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241619>
- 56- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2002 Jan [cited 2017 Mar 1];13(1):134–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752030>
- 57- Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, Hada Y, Ito Y, Maki T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPAPARalpha, PPAPARgamma, and their combination. Diabetes [Internet]. 2005 Dec [cited 2017 Mar 1];54(12):3358–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306350>
- 58- Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. Nat Med [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2017 Mar 1];13(3):332–9. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nm1557>
- 59- Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. J Clin Invest [Internet]. 2008 May 1 [cited 2017 Mar 1];118(5):1645–56. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/32691>
- 60- Cammisotto PG, Bendayan M. Adiponectin stimulates phosphorylation of AMP-activated protein kinase alpha in renal glomeruli. J Mol Histol [Internet]. 2008 Dec 22 [cited 2017 Mar 1];39(6):579–84. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10735-008-9198-6>
- 61- Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Kim K, Mundel P. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. Trends Cell Biol [Internet]. 2007 Sep [cited 2017 Mar 1];17(9):428–37. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0962829407001675>
- 62- Tsiofis C, Dimitriadis K, Chatzis D, Vasiliadou C, Tousoulis D, Papademetriou V, et al. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. Am J Cardiol [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2017 Mar 1];96(7):946–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914905011033>
- 63- Yano Y, Hoshide S, Ishikawa J, Hashimoto T, Eguchi K, Shimada K, et al. Differential impacts of adiponectin on low-grade albuminuria between obese and nonobese persons without diabetes. J Clin Hypertens (Greenwich) [Internet]. 2007 Oct [cited 2017 Mar 1];9(10):775–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917505>
- 64- Yuan F, Li Y-N, Liu Y-H, Yi B, Tian J-W, Liu F-Y. Adiponectin inhibits the generation of reactive oxygen species induced by high glucose and promotes endothelial NO synthase formation in human mesangial cells. Mol Med Rep [Internet]. 2012 Aug 29 [cited 2017 Mar 1];6(2):449–53. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2012.931>
- 65- Kacso IM, Bondor CI, Kacso G. Plasma adiponectin is related to the progression of kidney disease in type 2 diabetes patients. Scand J Clin Lab Invest [Internet]. 2012 Jul 10 [cited 2017 Mar 1];72(4):333–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22486808>
- 66- Fang F, Liu GC, Kim C, Yassa R, Zhou J, Scholey JW. Adiponectin attenuates angiotensin II-induced oxidative stress in renal tubular cells through AMPK and cAMP-Epac signal transduction pathways. Am J Physiol Renal Physiol [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2017 Mar 1];304(11):F1366–74. Available from: <http://ajprenal.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajprenal.00137.2012>

- 67- Onozato ML, Tojo A, Goto A, Fujita T, Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: effects of ACEI and ARB. *Kidney Int* [Internet]. 2002 Jan [cited 2017 Mar 1];61(1):186–94. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815481670>
- 68- Pedersen KO. Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature*. 1944;154(3914):575.
- 69- Dzieglewska KM, Brown WM, Casey SJ, Christie DL, Foreman RC, Hill RM, et al. The complete cDNA and amino acid sequence of bovine fetuin. Its homology with alpha 2HS glycoprotein and relation to other members of the cystatin superfamily. *J Biol Chem* [Internet]. 1990 Mar 15 [cited 2017 Mar 2];265(8):4354–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689725>
- 70- Haglund AC, Ek B, Ek P. Phosphorylation of human plasma alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein (human fetuin) in vivo. *Biochem J* [Internet]. 2001 Jul 15 [cited 2017 Mar 2];357(Pt 2):437–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11439093>
- 71- Rauth G, Pöschke O, Fink E, Eulitz M, Tippmer S, Kellerer M, et al. The nucleotide and partial amino acid sequences of rat fetuin. Identity with the natural tyrosine kinase inhibitor of the rat insulin receptor. *Eur J Biochem* [Internet]. 1992 Mar 1 [cited 2017 Mar 2];204(2):523–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1371750>
- 72- Srinivas PR, Wagner AS, Reddy L V, Deutsch DD, Leon MA, Goustin AS, et al. Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol Endocrinol* [Internet]. 1993 Nov [cited 2017 Mar 2];7(11):1445–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7906861>
- 73- Axelsson J, Wang X, Ketteler M, Qureshi AR, Heimbürger O, Bárány P, et al. Is Fetuin-A/ $\alpha$ 2-Heremans-Schmid Glycoprotein Associated with the Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Kidney Disease? *Am J Nephrol* [Internet]. 2008 Mar 12 [cited 2017 Mar 2];28(4):669–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337634>
- 74- Castro MG, Morrison E. Post-translational processing of proopiomelanocortin in the pituitary and in the brain. *Crit Rev Neurobiol* [Internet]. 1997 [cited 2017 Mar 2];11(1):35–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093813>
- 75- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* [Internet]. 2000 Apr 6 [cited 2017 Mar 2];404(6778):661–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10766253>
- 76- Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* [Internet]. 2001 Feb 23 [cited 2017 Mar 2];104(4):531–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11239410>
- 77- Montani J-P, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 2002 Sep 15 [cited 2017 Mar 2];26 Suppl 2(s2):S28–38. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.ijo.0802125>
- 78- Kastarinen H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Leptin and lipid metabolism in chronic kidney failure. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2009 Jan 8 [cited 2017 Mar 2];69(3):401–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148833>
- 79- Serradeil-Le Gal C, Raufaste D, Brossard G, Pouzet B, Marty E, Maffrand JP, et al. Characterization and localization of leptin receptors in the rat kidney. *FEBS Lett* [Internet]. 1997 Mar 10 [cited 2017 Mar 2];404(2–3):185–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9119061>
- 80- 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 [see comments]. *Kidney Int* [Internet]. 1999 Sep [cited 2017 Mar 2];56(3):860–72. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815463653>
- 81- Ballermann BJ. A role for leptin in glomerulosclerosis? *Kidney Int* [Internet]. 1999 Sep [cited 2017 Mar 2];56(3):1154–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10469386>
- 82- Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* [Internet]. Basel: KARGER; 2006 [cited 2017 Mar 2];151:175–83. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000095328>
- 83- Hsu Y-H, Cheng C-Y, Chen Y-C, Chen T-H, Sue Y-M, Tsai W-L, et al. Long-term leptin treatment exerts a pro-apoptotic effect on renal tubular cells via prostaglandin E2 augmentation. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2017 Mar 2];689(1–3):65–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22713546>
- 84- de Luis DA, Perez Castrillón JL, Dueñas A. Leptin and obesity. *Minerva Med* [Internet]. 2009 Jun [cited 2017 Mar 2];100(3):229–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19182739>
- 85- Koukouritaki SB, Vardaki EA, Papakonstanti EA, Lianos E, Stournaras C, Emmanouel DS. TNF-alpha induces actin cytoskeleton reorganization in glomerular epithelial cells involving tyrosine

- phosphorylation of paxillin and focal adhesion kinase. *Mol Med* [Internet]. 1999 Jun [cited 2017 Mar 2];5(6):382–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10415163>
- 86- Takano Y, Yamauchi K, Hayakawa K, Hiramatsu N, Kasai A, Okamura M, et al. Transcriptional suppression of nephrin in podocytes by macrophages: roles of inflammatory cytokines and involvement of the PI3K/Akt pathway. *FEBS Lett* [Internet]. 2007 Feb 6 [cited 2017 Mar 2];581(3):421–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.febslet.2006.12.051>
- 87- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 May [cited 2017 Mar 2];280(5):E745–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11287357>
- 88- Axelsson J, Rashid Qureshi A, Suliman ME, Honda H, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, et al. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004 Nov [cited 2017 Mar 2];80(5):1222–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531669>
- 89- Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* [Internet]. 2003 Apr [cited 2017 Mar 2];52(4):942–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663465>
- 90- Okada S, Shikata K, Matsuda M, Ogawa D, Usui H, Kido Y, et al. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are resistant against renal injury after induction of diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2003 Oct [cited 2017 Mar 2];52(10):2586–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14514644>
- 91- Hatunic M, Finucane F, Burns N, Gasparro D, Nolan JJ. Vascular inflammatory markers in early-onset obese and type 2 diabetes subjects before and after three months' aerobic exercise training. *Diabetes Vasc Dis Res* [Internet]. 2007 Sep [cited 2017 Mar 2];4(3):231–4. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3132/dvdr.2007.045>
- 92- Cassis LA, Police SB, Yiannikouris F, Thatcher SE. Local adipose tissue renin-angiotensin system. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2008 Apr [cited 2017 Mar 2];10(2):93–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474174>
- 93- Saiki A, Ohira M, Endo K, Koide N, Oyama T, Murano T, et al. Circulating angiotensin II is associated with body fat accumulation and insulin resistance in obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* [Internet]. 2009 May [cited 2017 Mar 2];58(5):708–13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049509000511>
- 94- Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2003 Nov 25 [cited 2017 Mar 2];100(24):14211–6. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2336140100>
- 95- Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2017 Mar 2];49(2):355–64. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.HYP.0000255636.11931.a2>
- 96- Mykkänen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* [Internet]. 1998 May [cited 2017 Mar 2];47(5):793–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9588452>
- 97- Rademacher E, Mauer M, Jacobs DR, Chavers B, Steinke J, Sinaiko A. Albumin excretion rate in normal adolescents: relation to insulin resistance and cardiovascular risk factors and comparisons to type 1 diabetes mellitus patients. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 Jul 9 [cited 2017 Mar 2];3(4):998–1005. Available from: <http://cjASN.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.04631007>
- 98- Catalano C, Muscelli E, Quiñones Galvan A, Baldi S, Masoni A, Gibb I, et al. Effect of insulin on systemic and renal handling of albumin in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetes* [Internet]. 1997 May [cited 2017 Mar 2];46(5):868–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9133557>
- 99- Coward RJM, Welsh GI, Yang J, Tasman C, Lennon R, Koziell A, et al. The human glomerular podocyte is a novel target for insulin action. *Diabetes* [Internet]. 2005 Nov [cited 2017 Mar 2];54(11):3095–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249431>
- 100- Jauregui A, Mintz DH, Mundel P, Fornoni A. Role of altered insulin signaling pathways in the pathogenesis of podocyte malfunction and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2009 Nov [cited 2017 Mar 2];18(6):539–45. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00041552-200911000-00014>
- 101- Tseng P-H, Lin H-P, Hu H, Wang C, Zhu MX, Chen C-S. The canonical transient receptor potential 6 channel as a putative phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate-sensitive calcium entry system.

- Biochemistry [Internet]. 2004 Sep 21 [cited 2017 Mar 2];43(37):11701–8. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi049349f>
- 102- Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* [Internet]. 2008 Sep 24 [cited 2017 Mar 2];14(9):931–8. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nm.1857>
- 103- Ebenezer PJ, Mariappan N, Elks CM, Haque M, Soltani Z, Reisin E, et al. Effects of pyrrolidine dithiocarbamate on high-fat diet-induced metabolic and renal alterations in rats. *Life Sci* [Internet]. 2009 Aug 26 [cited 2017 Mar 2];85(9–10):357–64. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320509003014>
- 104- Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jul 11 [cited 2017 Mar 12];369(2):145–54. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1212914>
- 105- Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2017 Mar 12];28(suppl 4):iv82–iv98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092846>
- 106- Tuttle KR, Sunwold D, Kramer H. Can comprehensive lifestyle change alter the course of chronic kidney disease? *Semin Nephrol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2017 Mar 2];29(5):512–23. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027092950900103X>
- 107- Praga M, Hernández E, Andrés A, León M, Ruilope LM, Rodicio JL. Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* [Internet]. 1995 [cited 2017 Mar 2];70(1):35–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617115>
- 108- Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 Feb 6 [cited 2017 Mar 2];49(5):531–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276175>
- 109- Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaeli A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2017 Mar 12];25(4):1173–83. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfp640>
- 110- Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. [cited 2016 Sep 22];365(9463):939–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15766995>
- 111- Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2017 Mar 2];44(1):12–9. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.HYP.0000132568.71409.a2>
- 112- Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Ueda Y, Osada S, Koide H. Candesartan reduces urinary fatty acid-binding protein excretion in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med Sci* [Internet]. 2005 Oct [cited 2017 Mar 2];330(4):161–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16234607>
- 113- Thoenes M, Reil J-C, Khan BV, Bramlage P, Volpe M, Kirch W, et al. Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular risk profile in patients with hypertension. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2009 [cited 2017 Mar 10];5(4):577–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19649308>
- 114- Chang A, Van Horn L, Jacobs DR, Liu K, Muntrier P, Newsome B, et al. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013 Aug [cited 2017 Mar 10];62(2):267–75. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027263861300574X>
- 115- Foster MC, Hwang S-J, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, et al. Overweight, Obesity, and the Development of Stage 3 CKD: The Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2008 Jul [cited 2017 Mar 1];52(1):39–48. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638608005751>
- 116- Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, et al. Association Between Body Mass Index and CKD in Apparently Healthy Men. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2005 Nov [cited 2017 Mar 10];46(5):871–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16253727>
- 117- Lu JL, Molnar MZ, Naseer A, Mikkelsen MK, Kalantar-Zadeh K, Kovacs CP. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Mar 10];3(9):704–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26235959>

- 118- Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyrén O. Obesity and Risk for Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2017 Mar 10];17(6):1695–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16641153>
- 119- Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K, et al. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012 Nov 26 [cited 2017 Mar 10];172(21):1644–50. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/2013.jamainternmed.85>
- 120- Munkhaugen J, Lydersen S, Widerøe T-E, Hallan S. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2009 Oct [cited 2017 Mar 10];54(4):638–46. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638609007197>
- 121- 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* [Internet]. 2004 May [cited 2017 Mar 10];65(5):1870–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815499211>
- 122- Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovacs CP. Association of Body Mass Index with Outcomes in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2017 Mar 10];25(9):2088–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652789>
- 123- Hsu C, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jan 3 [cited 2017 Mar 10];144(1):21–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389251>
- 124- Kramer H, Gutiérrez OM, Judd SE, Muntner P, Warnock DG, Tanner RM, et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and ESRD in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Mar 10];67(1):62–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638615008550>
- 125- Kovacs CP, Furth SL, Zoccali C, Tao Li PK, Garcia-Garcia G, Benghanem-Gharbi M, et al. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Kidney Int* [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 Mar 1];91(2):260–2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253816306202>
- 126- Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003 Jun [cited 2017 Mar 12];14(6):1480–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12761248>
- 127- Navarro-Díaz M, Serra A, Romero R, Bonet J, Bayés B, Homis M, et al. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2017 Mar 12];17(12 Suppl 3):S213–7. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2006080917>
- 128- Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 Feb [cited 2017 Mar 12];41(2):319–27. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638602691413>
- 129- Praga M, Hernández E, Andrés A, León M, Ruilope LM, Rodicio JL. Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* [Internet]. 1995 [cited 2017 Mar 12];70(1):35–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617115>
- 130- Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, Endoh K, Ohtsuka M, Koide N, et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2005 Sep [cited 2017 Mar 12];29(9):1115–20. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.ijo.0803009>
- 131- Cubeddu LX, Alfieri AB, Hoffmann IS. Lowering the threshold for defining microalbuminuria: effects of a lifestyle-metformin intervention in obese &quot;normoalbuminuric&quot; non-diabetic subjects. *Am J Hypertens* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2017 Mar 12];21(1):105–10. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1038/ajh.2007.6>
- 132- Solerte SB, Fioravanti M, Schifino N, Ferrari E. Effects of diet-therapy on urinary protein excretion albuminuria and renal haemodynamic function in obese diabetic patients with overt nephropathy. *Int J Obes* [Internet]. 1989 [cited 2017 Mar 12];13(2):203–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2744932>