

Obesidad y enfermedad renal crónica: Una peligrosa asociación

GUSTAVO NAVARRO^a, LEOPOLDO ARDILES¹

Association between obesity and chronic renal disease

A higher frequency of chronic renal disease is observed in obese patients, suggesting a pathogenic association between both conditions. Obesity unmasks clinical manifestations of chronic kidney disease such as high blood pressure, which may accelerate its progression. Obesity also promotes hyperfiltration and the appearance of microalbuminuria, activates the renin-angiotensin-aldosterone system and is associated with high levels of pro-inflammatory cytokines. Therefore weight reduction may slow the progression of chronic renal disease and reduce its associated cardiovascular risk factors.

(Rev Med Chile 2015; 143: 77-84)

Key words: Cardiovascular System; Obesity; Renal Insufficiency.

¹Laboratorio de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

^aAlumno Programa de Especialización en Medicina Interna, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Recibido el 14 de mayo de 2014, aceptado el 5 de noviembre de 2014.

Correspondencia a:
Leopoldo G. Ardiles
Laboratorio de Nefrología,
Facultad de Medicina,
Universidad Austral de Chile,
Valdivia, Chile.
leopoldoardiles@gmail.com

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema creciente a nivel mundial con una prevalencia estimada cercana a 10%¹ y la mayoría de las personas que están en fases tempranas no tienen conocimiento de su existencia, pudiendo evolucionar a la insuficiencia renal terminal si es que no media algún tipo de intervención.

En nuestro país la prevalencia de ERC, incluyendo todas sus etapas, no es bien conocida. La Encuesta nacional de Salud encontró en el año 2010 una prevalencia de ERC con velocidad de filtración glomerular (VFG) menor a 60 ml/min/1,73 m² de 2,7% en población adulta presuntamente sana². Por otra parte, en pacientes consultantes en la atención primaria de salud, la prevalencia global de ERC es de 12,1%, siendo significativamente superior en mujeres (14,5%) que en hombres (7,4%), encontrándose 11% de las personas en etapa 3, 0,3% en etapa 4 y 0,2% en etapa 5³.

Los factores de riesgo clásicos que predisponen a desarrollar una ERC son la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), edad superior a 60 años, presencia de enfermedad cardiovascular y la existencia de familiares en diálisis o sometidos a un trasplante renal⁴. Otros factores de riesgo descritos son el síndrome metabólico, tabaquismo,

dislipidemia, sedentarismo y, el que nos interesa en este documento, la obesidad.

La obesidad es también un problema actual de salud pública en muchos países y tiene una tendencia creciente, generando altos costos socioeconómicos y una disminución en la esperanza de vida estimándose que a nivel mundial en el año 2015 existirán más de 700 millones de personas obesas⁵. En nuestro país también existe una prevalencia expansiva y actualmente existen unos 4 millones de personas obesas, mayoritariamente mujeres, de edad avanzada y menor escolaridad².

Relación entre obesidad y enfermedad renal crónica

Aunque existen escasos estudios que analizan la relación entre obesidad y riesgo de enfermedad renal crónica⁶, éstos han logrado demostrar que los pacientes obesos tienen más frecuentemente glomerulomegalia y glomeruloesclerosis focal y segmentaria⁷. También se ha observado que la obesidad se asocia a una mayor velocidad de pérdida de función renal en pacientes sometidos previamente a uninefrectomía o en quienes son

portadores de una nefropatía por IgA⁸. El índice de masa corporal (IMC) elevado es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal (OR 1,23, IC 95%, 1,08-1,41)⁹ con un RR de 1,87 en personas con sobrepeso, 3,5 en obesidad Clase I, 6,1 en obesidad Clase II y 7,0 en obesidad mórbida inclusive en presencia de hipertensión arterial o diabetes mellitus.

La obesidad es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de hipertensión¹⁰ y diabetes, estimándose que hasta 60% de los casos de diabetes tipo 2 pueden ser atribuidos a ella¹¹. El grado de adiposidad se ha correlacionado positivamente con el grado de inflamación, independiente de la calidad del control glicémico¹².

Por su parte, la presencia de síndrome metabólico puede duplicar las probabilidades de desarrollar ERC etapa 3 en adultos sin diabetes clínica¹³ y adicionalmente, es destacable que en los hipertensos con hiperinsulinismo exista una mayor tasa de ERC y enfermedad cardiovascular llamando la atención que el control de las cifras tensionales sea más difícil en los sujetos obesos, especialmente aquellos con distribución abdominal. Esto último se ha asociado a una activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)¹⁰.

Mecanismos fisiopatológicos

El conocimiento de los mecanismos involucrados en el desarrollo de ERC como consecuencia de la obesidad sigue siendo limitado postulándose que ésta puede promover un daño renal directo por efectos hemodinámicos y humorales¹⁴.

Se han identificado bien los efectos adversos de la adaptación al incremento de la carga excretora incluyendo un estado sal-retenedor y los efectos directos o indirectos de la hiperinsulinemia/resistencia insulínica y lipotoxicidad.

Los cambios hemodinámicos son también importantes, habiéndose demostrado hipertensión intraglomerular asociada a hiperinsulinemia, tanto en modelos animales como en pacientes obesos, los que en ausencia de DM tipo 2 presentan una VFG superior a la de sus controles con IMC normal¹⁵.

La obesidad, por sí sola, es capaz de aumentar la demanda funcional renal porque un aumento de la masa corporal sin el correspondiente aumento en el número de nefronas, requiere como adap-

tación de un aumento del flujo plasmático renal y con él, de la VFG. Así, independiente del desarrollo de diabetes e hipertensión, la obesidad puede provocar un síndrome de hiperfiltración glomerular explicando la existencia de microalbuminuria¹⁵.

La hipertensión arterial, acompañante común de la obesidad, es reconocida por acelerar la progresión de enfermedad renal y los sujetos que presentan además microalbuminuria e insulino resistencia pueden desarrollar más fácilmente enfermedad renal y vascular significativa¹³.

Un escenario fisiopatológico semejante ha sido descrito en la glomerulosclerosis focal y segmentaria asociada a obesidad en donde la leptina, secretada en exceso, sería capaz de conducir en forma directa al desarrollo del daño renal¹⁶.

El tejido adiposo, principalmente en los depósitos viscerales, secreta angiotensinógeno y enzima convertidora de angiotensina¹⁷, cuyos niveles se encuentran elevados en pacientes obesos. Ellos pueden actuar sobre el endotelio y músculo liso vascular provocando vasoconstricción y efectos pro-inflamatorios vasculares a través de la expresión endotelial de VCAM-1, ICAM-1 y MCP-1. En forma paralela el desarrollo de resistencia a la insulina/hiperinsulinismo pueden conducir a daño vascular induciendo la proliferación del músculo liso en la túnica media de los vasos¹⁸ y sensibilización a los efectos contráctiles de angiotensina II en el riñón¹⁹.

En el tejido graso de ratones obesos, y también en humanos, se ha demostrado la existencia de macrófagos que promueven fenómenos inflamatorios sistémicos y complicaciones metabólicas. Ahí es posible localizar macrófagos que expresan marcadores de activación (MAC-2), formando *sincitio* que rodean y compactan a los adipocitos circundantes apareciendo células gigantes multinucleadas, características de los estados inflamatorios crónicos que acompañan la muerte de adipocitos funcionantes²⁰. Los MAC-2 poseen actividad anti-apoptótica y podrían estar implicados en la supervivencia de estos macrófagos en los sitios de inflamación²¹.

La leptina, hormona de la saciedad fisiológicamente secretada por el tejido adiposo, inhibe la síntesis y secreción de insulina disminuyendo el gasto energético y la ingesta alimentaria mediante la estimulación de receptores hipotalámicos²². Estudios prospectivos han encontrado que los niveles de leptina se asocian independientemente

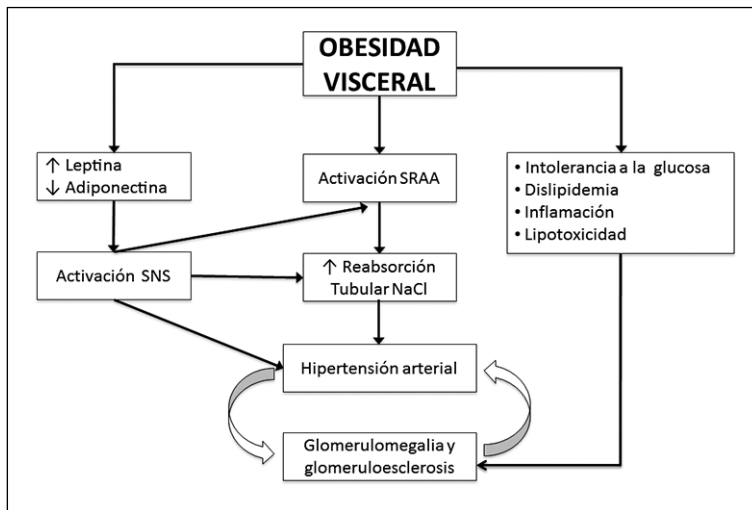


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en el daño renal crónico asociado a obesidad. SNS: sistema nervioso simpático. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria²³ sin poderse establecer un daño aterosclerótico directo. Sin perjuicio de lo anterior, estudios *in vitro* y con modelos animales han permitido demostrar sus propiedades aterogénicas mediadas por un aumento del estrés oxidativo, alteraciones en la vasodilatación y un potencial trombogénico²⁴. La leptina en la obesidad pierde la propiedad de inducir saciedad, preservando su efecto simpático en tejidos no termogénicos (corazón, riñón y suprarrenales) de tal modo que induce retención de sodio y vasoconstricción sistémica, participando así en la aparición de hipertensión. Algunos autores sugieren que la obesidad es un estado de resistencia a la leptina, demostrando una asociación positiva con albuminuria y negativa con VFG²⁵, además de propiedades estimulantes de citoquinas profibrogénicas que contribuyen a la esclerosis y fibrosis túbulo intersticial renal²⁶.

La adiponectina es otra sustancia secretada por los adipocitos con propiedades antiinflamatorias que inhibe la producción de TNF- α e IL-6 y posee un efecto insulinosensibilizador en el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético²⁷. Sus niveles, que se encuentran disminuidos en sujetos obesos, han sido asociados a la existencia de diabetes, hipertensión, aterosclerosis y disfunción endotelial, a través de la inducción de cambios en el grosor de la íntima y la *compliance* arterial, jugando un papel activo en la fisiopatología de la enfermedad vascular aterosclerótica²⁸. La relación entre riesgo cardiovascular y adiponectina ha sido demostrada

también en humanos hipertensos esenciales²⁹ y obesos³⁰. En la obesidad, la enfermedad coronaria y la diabetes mellitus, los niveles de adiponectina son bajos³¹ y, particularmente en los obesos, se correlacionan con la albuminuria³². Adicionalmente, estos niveles se han considerado un factor predictor clave de la mortalidad cardiovascular en pacientes con disfunción renal especialmente en presencia de hiperglicemia³³. Llamamos la atención, entonces, estudios que han mostrado, contrariamente a lo esperado, que en la enfermedad renal crónica de sujetos de género masculino, los niveles de adiponectina se correlacionan inversamente con la función renal y niveles altos podrían asociarse a progresión pudiendo dar cuenta de un estado de "resistencia a la adiponectina"³⁴.

Las citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 y MCP-1 son secretadas por los componentes de la infiltración macrófaga del tejido adiposo para inducir cambios en el fenotipo celular generando una amplificación en el fenómeno inflamatorio. Los niveles de TNF- α , producido abundantemente por los adipocitos, se correlacionan positivamente con el grado de obesidad y la concentración de insulina plasmática, disminuyendo cuando mejora la sensibilidad a la insulina³⁵. Se ha sugerido además que TNF- α induce insulinoresistencia a través de una reducción de la actividad del transportador GLUT4 en el tejido adiposo³⁶ siendo capaz de producir disfunción endotelial mediada por una inducción en la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales y musculares

lisas. La IL-6 es otra citoquina pro-inflamatoria que se correlaciona con el peso corporal y la resistencia a la insulina. Estudios experimentales han demostrado que el bloqueo de los receptores de IL-6 impide la progresión de la proteinuria y el depósito de lípidos renales, así como la proliferación de células mesangiales en presencia de hiperlipoproteinemia severa³⁷.

MCP-1, cuya expresión en condiciones normales es indetectable, puede ser inducido por otras quimioquinas siendo un mediador clave en la aterogénesis. Es interesante constatar que la reducción de peso en pacientes obesos se acompaña de una disminución concomitante en sus niveles³⁸.

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, además de sus efectos en la presión arterial, puede contribuir a la lesión glomerular y pérdida de nefronas. Esto es mediado por un aumento de la angiotensina II que lleva a vasoconstricción de las arteriolas eferentes provocando un aumento de la presión hidrostática glomerular³⁹. Esta relación representa un importante vínculo entre obesidad e hipertensión pues la angiotensina II participa en el crecimiento y diferenciación de adipocitos⁴⁰ e influye en la liberación de leptina⁴¹. Por su parte, la aldosterona ha sido implicada en el desarrollo de hipertensión asociada a obesidad⁴² y sus niveles se incrementan especialmente en aquellos pacientes con distribución grasa visceral⁴³. Los mecanismos de esta elevación podrían estar relacionados con la producción de factores de liberación de mineralocorticoides o una inducción en la síntesis de aldosterona por parte del mismo tejido graso⁴⁴. Como consecuencia de lo anterior, los pacientes obesos presentan como hallazgo común un estado sal-retenedor, expansión del volumen sanguíneo y un aumento del gasto cardiaco, provocados en gran medida por la activación del sistema nervioso simpático e insuficiente supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, originando un aumento en la reabsorción tubular de sodio⁴⁵.

Manifestaciones y efecto clínico de la obesidad en la evolución de las enfermedades renales crónicas

La manifestación renal más característica de la obesidad humana corresponde a una lesión glomerular con un patrón histológico de glomerulosclerosis focal y segmentaria con predominio

perihiliar. Su traducción clínica es una proteinuria de grado variable que, sin consolidarse en un síndrome nefrótico completo, puede evolucionar a la insuficiencia renal en la mitad de los casos si no se interviene terapéuticamente⁴⁶.

Por otro lado, la obesidad puede ser un factor acelerador independiente de la progresión de las enfermedades renales primarias. Esto ha sido documentado en el caso de la nefropatía por IgA en donde un IMC > 25 kg/m² es un buen predictor de aumento de la creatinemia⁴⁷. En otras enfermedades como la nefroesclerosis benigna y la enfermedad de membrana basal delgada, la obesidad incrementa la proteinuria y se asocia a glomerulomegalia y engrosamiento de la membrana basal glomerular, hallazgos similares a los encontrados en la nefropatía relacionada a obesidad⁴⁸.

Medidas terapéuticas

Si la hipótesis de una asociación entre obesidad y enfermedad renal es válida, es esperable que una reducción del IMC se acompañe de efectos benéficos también en este aspecto.

La pérdida de peso, lograda a través de cualquier forma (disminución de ingesta, ejercicio, liposucción o cirugía bariátrica), se asocia a una disminución de los marcadores de inflamación⁴⁹. Adicionalmente, la pérdida de peso en pacientes obesos puede jugar un rol trascendental en los cambios de actividad del sistema nervioso simpático y del RAS para reducir el riesgo cardiovascular asociado⁵⁰. Desde un punto de vista hemodinámico, los sujetos que pierden peso presentan una disminución de la tasa de filtración glomerular absoluta con regresión de la hiperfiltración y disminución de los niveles de proteinuria⁵¹. Nuestro grupo ha comunicado previamente que en pacientes obesos refractarios la cirugía reductiva exitosa permite que sujetos jóvenes, no diabéticos, con glomerulosclerosis focal y segmentaria secundaria a la obesidad, puedan lograr remisión sostenida de la proteinuria pudiendo reducir o suspender la terapia bloqueadora del RAS⁵². El mismo efecto se ha observado en sujetos con nefropatía membranosa en los que se ha observado incluso una remisión completa de la enfermedad⁵³. En pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética, obesidad mórbida y mal control glicémico, la cirugía tiene un efecto favorable y sostenido

tanto sobre el control metabólico como sobre la nefropatía⁵⁴.

El bloque farmacológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona tiene también efectos terapéuticos esperables. Los inhibidores de la ECA son eficaces en reducir la presión arterial en sujetos obesos, particularmente en aquellos jóvenes⁵⁵ otorgando protección vascular y renal, independiente de sus efectos antihipertensivos⁵⁶. Su uso provoca además un aumento en los niveles de adiponectina y así mejora la sensibilidad a insulina⁵⁷. El uso de bloqueadores de angiotensina, como el irbesartán en ratones obesos, provoca disminución del tejido adiposo retroperitoneal e interescapular, reducción en los niveles de leptina, PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas) y actividad de la enzima glicerol-3-fosfato-deshidrogenasa, todos involucrados en la diferenciación de los adipocitos⁵⁸.

Aliskiren, un inhibidor de la renina, se ha utilizado en pacientes hipertensos obesos logrando una penetración al tejido adiposo suficiente capaz de reducir la actividad del RAS local en forma prolongada⁵⁹. Como ya se ha mencionado, el uso de espironolactona en pacientes obesos con hipertensión arterial resistente es efectivo en el control de las cifras tensionales⁶⁰.

Otra medida terapéutica explorada ha sido el uso de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs), fármacos implicados en varias vías metabólicas. El subtipo gamma se expresa principalmente en el tejido adiposo donde constituye un regulador de la diferenciación adipocitaria y participa en la homeostasis glucídica⁶¹. Este subtipo se expresa también en el riñón y vasos sanguíneos por lo que se le ha supuesto un papel en la regulación del tono vascular⁶². Varios ensayos clínicos en pacientes obesos con DM 2 o hiperlipidemia han demostrado que el uso de agonistas de PPARs reduce los niveles de TNF α , IL-6 y fibrinógeno circulante⁶³. Esto representa una estrategia terapéutica que puede ser prometedora sugiriendo explorar en la síntesis de nuevos agonistas que mitiguen la inflamación asociada a la obesidad y que carezcan de las consecuencias adversas descritas para las glitazonas⁶⁴.

Conclusiones

La obesidad posee mecanismos fisiopatológicos bien caracterizados por los cuales es capaz de

producir no sólo un daño cardiovascular generalizado sino que inducir o agravar una enfermedad renal crónica.

La relación existente entre enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular es un hecho conocido y relevante. Las diversas medidas efectivas disponibles para lograr una adecuada reducción del peso corporal y el tratamiento farmacológico bloqueador del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aparte de sus efectos protectores cardiovasculares inespecíficos, pueden lograr un efecto positivo reduciendo la progresión de la enfermedad renal crónica, sea ésta inducida o agravada por la obesidad.

Aunque se conoce la patogenia y las posibles repercusiones clínicas y epidemiológicas, resulta obvio que siendo la obesidad una enfermedad de instalación precoz, las medidas preventivas (habitualmente menos complejas) serán siempre las más efectivas tanto en sus resultados como en el balance de los costos asociados. Para ello se requiere de múltiples estrategias de control, tanto a nivel individual como colectivo, que sean iniciadas en las etapas más tempranas del desarrollo. De esta forma podremos reducir en forma efectiva las consecuencias personales, sociales y económicas que conlleva la obesidad en sí, e indirectamente interferir en la epidemia de enfermedades cardiovasculares y daño renal progresivo que enfrenta nuestro país.

Referencias

1. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180-8.
2. Ministerio de Salud Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. www.minsal.gob.cl/portal/docs/page/minsalcl/g_home/submenu_portada_2011/ens2010.pdf. MINSAL CHILE. 2014. 20-2-2014. Acceso el 04 de abril de 2014.
3. Zúñiga C, Muller H, Flores M. Prevalencia de enfermedad renal crónica en centros urbanos de atención primaria. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1176-84.
4. McClellan WM. Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89: 419-45.
5. de OM, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1257-64.

6. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65: 1870-6.
7. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-509.
8. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezene F, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 720-7.
9. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-8.
10. Hall JE, Kuo JJ, da Silva AA, de Paula RB, Liu J, Tallam L. Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 195-200.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes—United States, 1988-1994 and 1999-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 1066-8.
12. Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, et al. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2357-64.
13. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-74.
14. de Jong PE, Verhave JC, Pinto-Sietsma SJ, Hillege HL. Obesity and target organ damage: the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 Suppl 4: S21-S24.
15. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafer U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F817-F822.
16. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-11.
17. Pantanetti P, Garrapa GG, Mantero F, Boscaro M, Faloia E, Venarucci D. Adipose tissue as an endocrine organ? A review of recent data related to cardiovascular complications of endocrine dysfunctions. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 387-98.
18. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1975; 36: 319-27.
19. Kreisberg JI. Insulin requirement for contraction of cultured rat glomerular mesangial cells in response to angiotensin II: possible role for insulin in modulating glomerular hemodynamics. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 4190-2.
20. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005; 46: 2347-55.
21. Hsu DK, Liu FT. Regulation of cellular homeostasis by galectins. *Glycoconj J* 2004; 19: 507-15.
22. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E1-E14.
23. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052-6.
24. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation* 2008; 117: 3238-49.
25. Wilson C, Nelson R, Nicolson M, Pratley R. Plasma leptin concentrations: no difference between diabetic Pima Indians with and without nephropathy. *Diabetologia* 1998; 41: 861-2.
26. Tesauro M, Mascali A, Franzese O, Cipriani S, Cardillo C, Di DN. Chronic kidney disease, obesity, and hypertension: the role of leptin and adiponectin. *Int J Hypertens* 2012; 2012: 943605.
27. González-Periz A, Claria J. Resolution of adipose tissue inflammation. *Scientific World Journal* 2010; 10: 832-56.
28. Shargorodsky M, Boaz M, Goldberg Y, Matas Z, Gavish D, Fux A, et al. Adiponectin and vascular properties in obese patients: is it a novel biomarker of early atherosclerosis? *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 553-8.
29. Tsioufis 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* 2005; 96: 946-51.
30. Yano Y, Hoshida 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)* 2007; 9: 775-82.
31. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439-51.
32. Meyvis K, Verrijken A, Wouters K, Van GL. Plasma adiponectin level is inversely correlated with albuminuria in overweight and obese nondiabetic individuals. *Metabolism* 2013; 62: 1570-6.
33. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz E, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J*

- Am Soc Nephrol 2005; 16: 1091-8.
34. Kollerits B, Fliser D, Heid IM, Ritz E, Kronenberg F. Gender-specific association of adiponectin as a predictor of progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease Study. *Kidney Int* 2007; 71: 1279-86.
 35. Le RD, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24: 588-97.
 36. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 212-7.
 37. Matsubara T, Mita A, Minami K, Hosooka T, Kitazawa S, Takahashi K, et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metab* 2012; 15: 38-50.
 38. Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 146-50.
 39. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 Suppl 12: S258-S265.
 40. Ailhaud G. Cross talk between adipocytes and their precursors: relationships with adipose tissue development and blood pressure. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 127-33.
 41. Cassis LA, English VL, Bharadwaj K, Boustany CM. Differential effects of local versus systemic angiotensin II in the regulation of leptin release from adipocytes. *Endocrinology* 2004; 145: 169-74.
 42. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9-14.
 43. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004; 43: 518-24.
 44. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004; 43: 358-63.
 45. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625-33.
 46. Praga M, Hernández E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martínez MA, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1790-8.
 47. Kataoka H, Ohara M, Shibui K, Sato M, Suzuki T, Aemiyama N, et al. Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 706-12.
 48. Kato S, Nazneen A, Nakashima Y, Razzaque MS, Nishino T, Furusu A, et al. Pathological influence of obesity on renal structural changes in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 332-40.
 49. Nicoletti G, Giugliano G, Pontillo A, Cioffi M, D'Andrea F, Giugliano D, et al. Effect of a multidisciplinary program of weight reduction on endothelial functions in obese women. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: RC5-RC8.
 50. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 1981; 304: 930-3.
 51. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaeili A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1173-83.
 52. Ramírez J, Carpio D, Mezzano S, Mukdsi J, Ardiles L. Bariatric surgery in patients with focal segmental glomerulosclerosis secondary to obesity. *Nefrologia* 2009; 29: 266-9.
 53. Alexander JW, Goodman HR, Hawver LR, Cardi MA. Improvement and stabilization of chronic kidney disease after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5: 237-41.
 54. Heneghan HM, Cetin D, Navaneethan SD, Orzech N, Brethauer SA, Schauer PR. Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9: 7-14.
 55. Reisin E, Weir MR, Falkner B, Hutchinson HG, Anzalone DA, Tuck ML. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension* 1997; 30: 140-5.
 56. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
 57. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 76-81.
 58. Di FC, Lampa E, Tufariello E, Petronella P, Freda F, Capuano A, et al. Effects of irbesartan on the growth and differentiation of adipocytes in obese zucker rats. *Obes Res* 2005; 13: 1909-14.
 59. Boschmann M, Nussberger J, Engeli S, Danser AH, Yeh

- CM, Prescott MF, et al. Aliskiren penetrates adipose and skeletal muscle tissue and reduces renin-angiotensin system activity in obese hypertensive patients. *J Hypertens* 2012; 30: 561-6.
60. de SF, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 55: 147-52.
61. Iglesias P, Díez JJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in renal disease. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 613-21.
62. Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 14-30.
63. Zambon A, Gervois P, Pauletto P, Fruchart JC, Staels B. Modulation of hepatic inflammatory risk markers of cardiovascular diseases by PPAR-alpha activators: clinical and experimental evidence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 977-86.
64. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1191-201.