

Servicio de Nefrología. Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana

SOBRE LA NEFROPATÍA RELACIONADA CON LA OBESIDAD

Gerardo Borroto Díaz^{1¶}, Malicela Barceló Acosta^{2¥}, Raika Rodríguez Herrera^{3¶}.

RESUMEN

El exceso de peso (y la obesidad como forma extrema de este fenotipo) constituye un flagelo de la salud pública universal, y se vincula con el deterioro importante de la esperanza de vida y la calidad de vida libre de discapacidad de las personas que lo padecen. La prevalencia del exceso de peso en adultos (ante la presencia de un índice IMC de masa corporal $\geq 25 \text{ kg.m}^{-2}$) que viven en el planeta se incrementó en los últimos 40 años desde un 26.8 % a un 36.9 % en hombres, y del 29.8 % al 38.0 % en mujeres. Se estima que la obesidad afecta alrededor de 1.7 mil millones de personas, y es considerada el sexto factor de riesgo más importante en el desarrollo de otras enfermedades. Cada día existe un mayor interés por conocer el impacto que ocasionan el exceso de peso y la obesidad en el funcionamiento del riñón. Ello se debe, probablemente, al notable aumento que se ha observado en la incidencia de la enfermedad renal crónica (ERC) y la insuficiencia renal crónica (IRC): estadio V (y último) de la ERC; y el elevado costo económico que reclama la atención de estos enfermos y la administración de los tratamientos de sustitución de la función renal ante la disfunción orgánica sobrevenida. El exceso de peso se asocia con un riesgo incrementado de daño glomerular, nefrolitiasis y degeneración carcinomatosa de las células renales; y puede actuar como un factor independiente de progresión de la ERC. Por su parte, la nefropatía relacionada con la obesidad (NRO) se caracteriza por proteinuria, hipertensión arterial (HTA), y deterioro progresivo de la función renal. Histológicamente, en la NRO se observan hipertrofia glomerular, glomeruloesclerosis, atrofia y fibrosis tubular. La génesis de NRO es multifactorial, y se involucran mecanismos de hiperfiltración glomerular, alteraciones hemodinámicas, incremento en la reabsorción de sodio, trastornos hormonales, y el consumo desproporcionado de proteínas alimenticias. Se estima que la NRO ocurre entre el 5 – 20 % de los sujetos con exceso de peso. El estado de la función renal debe investigarse en todo sujeto que se presente con exceso de peso, y adoptarse las medidas terapéuticas que correspondan para la contención de la NRO (si se presentara), y donde la modificación proactiva de los estilos de vida, actividad física y alimentación se integre armónicamente dentro de las mismas. **Borroto Díaz G, Barceló**

¹ Médico. Especialista de Segundo grado en Nefrología. Doctor en Ciencias Médicas. ² Médico. Especialista de Segundo grado en Endocrinología. Máster en Nutrición en Salud Pública. ³ Médico. Especialista de Primer grado en Medicina Interna.

¶ Servicio de Nefrología. ¥ Servicio de Nutrición Clínica.

Recibido: 16 de Agosto del 2022.

Aceptado: 23 de Septiembre del 2022.

Gerardo Borroto Díaz. Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. San Lázaro 701 e/t Belascoaín y Marqués González. Centro Habana. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: gborroto@infomed.sld.cu.

Acosta M, Rodríguez Herrera R. Sobre la nefropatía relacionada con la obesidad. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2022;32(2):360-379. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Exceso de peso / Sobrepeso / Obesidad / Nefropatía relacionada con la obesidad / Proteinuria / Albuminuria.*

INTRODUCCIÓN

El exceso de peso (y la obesidad como la forma extrema de este fenotipo) constituye una pandemia global, y los efectos que esta condición tiene sobre la salud, la economía y el bienestar psicosocial de los que lo padecen, y la sociedad en su conjunto, han alcanzado niveles catastróficos.¹ Entre los años 1978 y 2017, la proporción de adultos con exceso de peso (diagnosticado por un índice IMC de masa corporal $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg.m}^{-2}$) en el planeta se incrementó desde un 26.8 % al 36.9 % en hombres, y del 29.8 % al 38.0 % en mujeres.² Se estima que la obesidad afecta hoy cerca de 1.7 mil millones de personas,² y se ha convertido en el sexto factor de riesgo más importante para el desarrollo de otras enfermedades alrededor del mundo.³

En los Estados Unidos la prevalencia de la obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$) en los adultos con edades entre 20 y 74 años fue del 35 % entre 2007 – 2017: más del doble cuando se le compara con las cifras existentes en las tres décadas previas.⁴ El incremento en la prevalencia de la obesidad ocurrió en ambos sexos, y en todos los grupos etarios y étnicos.⁴ Se estima que, para el año 2030, más del 50 % de la población norteamericana sea obesa,⁴ y por lo tanto, experimentarán las complicaciones relacionadas con esta condición, lo que acarreará en consecuencia un sustancial costo económico.⁵

La prevalencia de la obesidad en Europa se sitúa entre el 10 – 20 % en los varones, y entre el 15 – 25 % de las mujeres.⁶⁻⁷ Globalmente, casi el 50 % de la población europea se puede considerar como

sobrepeso u obeso.⁶⁻⁷ En España,⁸ de acuerdo con la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), el 19.4 % de los individuos con edades entre 25 – 60 años presentan un IMC entre 27 – 30 kg.m^{-2} , mientras que el 13.4 % de la población alcanza un $\text{IMC} > 30 \text{ kg.m}^{-2}$. Tomada en su conjunto, la tercera parte de la población adulta española sufre de exceso de peso.

El fenómeno epidémico que resulta de la expansión de la obesidad es aún más alarmante en los países en vías de desarrollo.⁹ Entre los países de América Latina, Uruguay, Argentina y Costa Rica exponen frecuencias de obesidad que van desde el 13.7 – 40.0 % de la población adulta.¹⁰ México destaca en la región por la elevada prevalencia del exceso de peso y la obesidad en todos los estratos demográficos.¹¹ La obesidad alcanzó una prevalencia del 36.1 % en los adultos mexicanos.¹¹ Los adultos con edades entre 40 – 50 años y las mujeres fueron los más afectados por la obesidad corporal y la obesidad abdominal.¹¹

El panorama epidemiológico del exceso de peso en Cuba es similar a los casos descritos más arriba.¹² Durante los últimos años los estudios completados señalan que el 18.1 % de las mujeres cubanas, y el 11.4 % de los hombres, son obesos.¹³ Lejos de permanecer estáticas, las proyecciones apuntan hacia el incremento progresivo del exceso de peso y la obesidad en la población cubana.¹⁴

Cada día existe un mayor interés por conocer el impacto que ocasionan el exceso de peso y la obesidad en el funcionamiento del riñón. Esto probablemente sea debido al notable aumento que se ha constatado en la

incidencia de la enfermedad renal crónica grado (ERC), y la insuficiencia renal crónica (IRC): el estadio último de la ERC, junto con el elevado costo económico que reclama la atención de estos enfermos, y la implementación de métodos de tratamiento de sustitución de la función renal cuando se deteriora y se hace inefectiva. La ERC afecta a más del 10 % de la población en todo el mundo,¹⁵ y en muchos países la prevalencia de esta afección continúa al alza, propiciada en gran medida por el envejecimiento poblacional y los cambios ocurridos en los estilos de vida y actividad física, y en paralelo con la creciente prevalencia de la obesidad.¹⁶ Cuando se consideran las causas de ERC, y los factores que afectan la progresión de la misma, no existen dudas de que la Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2),¹⁷ la hipertensión arterial (HTA),¹⁸ y la obesidad¹⁹ ocupan los roles protagónicos.

La afectación renal en el exceso de peso y la obesidad es altamente frecuente.²⁰ El exceso de peso ha sido reconocido como un factor independiente de aparición y progresión de la ERC.²¹ La nefropatía asociada | relacionada con la obesidad se traslada a la frecuencia incrementada de nefrolitiasis, glomerulopatía y carcinoma de células renales, todo lo cual repercute considerablemente sobre la salud del sujeto.²²

La nefropatía relacionada a la obesidad (NRO)* ha sido una de las complicaciones que mayor atención ha encontrado entre los profesionales de la salud dedicados a la resolución de los efectos adversos que presentan los enfermos con un peso corporal excesivo. Fue en 1974 que se describió por primera vez la asociación entre la obesidad mórbida y la proteinuria de rango nefrótico.²³ Hoy se reconoce que el cuadro clínico de la NRO comprende proteinuria, glomerulomegalia, glomerulosclerosis

progresiva, y por último, la disminución de la función renal.²⁴

Sobre la incidencia y la prevalencia de la nefropatía relacionada con la obesidad

La NRO solo puede diagnosticarse tras la constatación de los daños histopatológicos en el tejido renal tras la realización de una biopsia. Por esta razón primaria, la verdadera incidencia de la NRO es desconocida, puesto que la política de realización de biopsias renales varía de un país a otro, y de un centro de salud a otro, si bien la obesidad epidémica ha liderado un incremento del número de biopsias renales que se realizan en los sujetos obesos.²⁵ Por otro lado, la NRO puede presentarse de forma silente, sin manifestaciones clínicas. Además, en los pacientes obesos complicados con DMT2 se hace difícil determinar cuál factor tiene el rol predominante en el desarrollo de la proteinuria, si la obesidad o la Diabetes. La presencia de proteinuria persistente en un sujeto obeso en ausencia de confirmación histopatológica de daño glomerular preexistente es frecuentemente considerada como un indicador de NRO, lo cual puede traer como consecuencia que otras enfermedades renales no sean diagnosticadas exhaustivamente.²⁶ Aun así, los estudios observacionales y las encuestas epidemiológicas han reportado una prevalencia de proteinuria en los obesos de entre el 4 y el 10 %.²⁷⁻²⁸

En fechas tempranas los casos reportados de NRO estuvieron limitados a estudios necróticos en los que se identificaron la asociación entre la obesidad extrema y el desarrollo de hipertrofia glomerular (léase también glomerulomegalia). Un estudio retrospectivo que evaluó las muestras de riñones nativos recibidas en la Universidad de Columbia (Estado de Nueva York, EEUU) reportó un incremento en 10 veces de la frecuencia de

* También denominada como glomerulopatía relacionada con la obesidad.

nefropatía en sujetos obesos.²⁹ En este estudio todas las biopsias fueron hechas en enfermos obesos con daño renal.²⁹ Se observó un incremento exponencial de la incidencia de NRO con el transcurso del tiempo.²⁹ Entre 1986 – 1990 la incidencia de la NRO fue del 0.2 %, pero del 2 % entre 1996 – 2000, y del 2.7 % entre 2001 – 2006.²⁹ El 56 % de los pacientes exhibía proteinuria, mientras que el 44 % restante mostró proteinuria junto con insuficiencia renal.²⁹ Por consiguiente, el criterio que se elaboró para el diagnóstico de la NRO fue la presencia de un $IMC \geq 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (y que podría acomodar otros valores dentro de un rango de $30.2 - 62.7 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) sin que existieran evidencias de otra enfermedad especificada que justificara el daño observado.²⁹ Se concluiría entonces que la NRO no está restringida solamente a la obesidad mórbida (aquella en la que el $IMC \geq 40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$).²⁹

Los autores de la presente revisión temática completaron una encuesta sobre la extensión de la NRO entre los sujetos atendidos por exceso de peso en una consulta especializada del Servicio de Endocrinología del Hospital Clínico-quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.³⁰ La proteinuria estaba presente en la tercera parte de los sujetos encuestados.³⁰ Se constató albuminuria en el 75 % de estos últimos.³⁰ Los autores concluyeron que la proteinuria (inespecífica | selectiva) es una complicación frecuente (y grave) del exceso de peso y la obesidad, y que la proteinuria se intensifica con la ganancia excesiva de peso, la acumulación visceral del exceso de peso, y la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina.³⁰

Sobre los cambios renales asociados al exceso de peso y la obesidad

El estudio de las biopsias renales que se realizan en obesos mórbidos que son tratados con cirugía bariátrica ha provisto

una ventana ideal para documentar los cambios renales (muchas veces sin expresión clínica) que ocurren en tales pacientes. En España, el estudio de 95 pacientes con obesidad mórbida ($IMC \text{ promedio: } 53.6 \pm \text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$; *Duración promedio de la obesidad mórbida: } 20 \pm 10 \text{ años}*) con una función renal aparentemente conservada, reveló que el 45 % de ellos se presentó con albuminuria.³¹ La glomerulomegalia se reportó en el 38 % de los sujetos.³¹ Sin embargo, la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) solo apareció en el 5 % de ellos.³¹ Mediante microscopia de luz, se identificó esclerosis mesangial en el 60 % de los casos, atrofia tubular (leve) y fibrosis intersticial en el 11 %, y aterosclerosis en el 40 %.³¹ Por su parte, la microscopia electrónica reveló densidades hialinas paramensangiales, engrosamiento de la membrana basal glomerular y pérdida de los podocitos en muchas de las 13 biopsias renales hechas en obesos mórbidos ($IMC > 50 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) antes de la cirugía bariátrica.³¹ Tomados en su conjunto, estos hallazgos soportan la hipótesis que, cuando aparecen, las manifestaciones clínicas de la NRO son apenas la punta del *iceberg*, y que las alteraciones patológicas renales (aunque sean leves) ya están establecidas antes de que se expresen clínicamente. De aquí se desprende la importancia que se le deben brindar en la NRO a los síntomas renales tempranos como predictores de daños ulteriores más extensos y graves, una situación análoga al riesgo aumentado de nefropatía que se le confiere a los pacientes diabéticos que se presentan con albuminuria (aunque sea $< 300 \text{ mg}\cdot 24 \text{ horas}^{-1}$). Sin embargo, y como quiera que los protocolos de biopsia renal se conducen solamente en sujetos obesos mórbidos antes de la cirugía bariátrica, se desconoce cuál pudiera ser el comportamiento subclínico de la NRO en enfermos con sobrepeso ($IMC \text{ entre } 25.0 - 29.9 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$), obesidad leve ($IMC \text{ entre } 30.0$

– 39.9 kg.m⁻²), y obesidad moderada (IMC > 40.0 kg.m⁻²).

Sobre la presentación clínica de la nefropatía relacionada con la obesidad

La proteinuria aislada (en presencia o no de insuficiencia renal crónica) es la forma más característica de presentación clínica de la NRO.³² La HTA (50 – 75 % de los casos)³³ y las dislipidemias (70 – 80 %)³⁴ son otros hallazgos comunes en la NRO. La proteinuria suele ser de rango subnefrótico. El número de pacientes con proteinuria en el rango nefrótico varía entre el 10 – 48 % de las instancias.³²⁻³⁴ Sin embargo, la ocurrencia de un síndrome nefrótico en la NRO es inusual, y solo afecta entre el 1 – 6 % de los enfermos, aún en aquellos con una proteinuria masiva.³²⁻³⁴

Las razones por las cuales los enfermos con NRO no desarrollan los hallazgos típicos del síndrome nefrótico (a saber: la hiperlipidemia, la hipoalbuminemia y los edemas) probablemente están relacionadas con el tipo de injuria podocitaria y el lento desarrollo de la proteinuria en las formas adaptativas de la GESF.³⁵ La rareza de un síndrome nefrótico completo en la NRO guarda semejanza con lo encontrado en otras entidades en las cuales la hiperfiltración glomerular ejerce el rol patogénico principal, y como ocurriría en la nefropatía de reflujo y la reducción de la masa renal.³⁶ Otros estudios han sugerido que la función tubular también pudiera ser diferente en estas glomerulopatías hiperfiltrantes.³⁷

La ausencia de las manifestaciones típicas del síndrome nefrótico en presencia de una proteinuria sustancial puede oscurecer la detección de la NRO durante años, lo que repercute desfavorablemente en la evolución posterior del enfermo. Por otra parte, la presencia de un síndrome nefrótico en un paciente obeso debe hacer pensar en otras enfermedades glomerulares.

Sobre el curso de la nefropatía relacionada con la obesidad

Pocos estudios han examinado la evolución a largo plazo de la NRO. En ausencia de intervención terapéutica, el curso clínico de la entidad se caracteriza por proteinuria estable pero lentamente progresiva. No obstante, la evolución de la NRO es indolente, y un número importante de pacientes (entre el 10 – 30 %) pueden desarrollar fallo renal progresivo e IRC.³⁸ Este número suele incrementarse con el tiempo de seguimiento de la condición. El grado de obesidad, la edad del paciente, y la gravedad de la proteinuria en el momento del encuentro con el equipo de salud suelen ser otros factores que incidan en la progresión de la NRO.

Kambham *et al.* (2017)³⁹ evaluaron el riesgo relativo (RR) de IRC en sujetos distribuidos dentro de un amplio rango de valores del IMC. Los sujetos con un peso adecuado para la talla actuaron como el denominador del RR.³⁹ El RR de incidencia de la IRC aumentó proporcionalmente según la categoría del IMC: *Sujetos sobrepesos*: RR = 1.87; *Obesos clase 1*: RR = 3.57; *Obesidad clase 2*: RR = 6.12; y *Obesidad clase 3*: RR = 7.07; respectivamente.³⁹ Estos resultados apoyan la hipótesis avanzada por algunos investigadores sobre el papel que juegan el exceso de peso y la obesidad (y probablemente la NRO como comorbilidad acompañante del exceso de peso) como factores potenciales de riesgo para la progresión de la ERC secundaria a varias causas.

Sobre los factores predisponentes a la nefropatía relacionada con la obesidad

Como la reducción del número de nefronas es el principal factor desencadenante de la nefropatía por hiperfiltración, solo es sugerente pensar que aquellas situaciones que se acompañen de

una menor masa nefronal contribuyan al desarrollo y la progresión de la NRO.⁴⁰ Dentro de tales situaciones se pueden citar a la nefropatía de reflujo, la agenesia renal (o por la misma razón, la aplasia y la hipoplasia renales); la reducción (quirúrgica | médica) del número de nefronas, el bajo peso al nacer, la prematuridad y el retardo en el crecimiento uterino. El efecto lesivo que puede tener el menor número de nefronas se multiplica cuando se combina con la hiperfiltración que produce la obesidad y un aumento de la demanda de ultrafiltración, todo lo cual propende a la aparición de proteinuria y daño renal.⁴⁰ La coexistencia de otras enfermedades renales en el sujeto obeso (como se ha constatado con la glomerulopatía por IgA) ensombrece el pronóstico de los pacientes obesos con NRO.⁴¹

Sobre los cambios histológicos en la nefropatía relacionada con la obesidad

La identificación de la glomerulomegalia requiere la medición del diámetro de todos los glomérulos de la muestra seccionados a través del hilio: el globo del epicentro glomerular. Otros métodos estereométricos estiman el volumen glomerular utilizando secciones seriadas de glomérulos individuales.⁴² En las biopsias de riñones de sujetos con NRO que se examinaron como parte del estudio de la Universidad de Columbia, el diámetro glomerular promedio fue de 226 μm : un aumento de 57 μm respecto del observado en los sujetos de igual sexo, color de piel y edad que actuaron como controles.²⁹ En todos los grupos etarios, desde la primera hasta la novena década de la vida, el diámetro glomerular en los obesos con NRO fue 1.34 veces mayor respecto de los sujetos controles no obesos.²⁹

La GESF es la lesión prevalente en la NRO.⁴³⁻⁴⁴ En la NRO también se observan atrofia tubular, fibrosis intersticial y

ateroesclerosis, pero estos cambios son menos frecuentes y graves que en la GESF primaria.³⁹ La GESF se define como una lesión segmentaria de consolidación en el ovillo glomerular por la acumulación de matriz extracelular y/o material hialino, causando así la obliteración del capilar.⁴³⁻⁴⁴

En la NRO la esclerosis segmentaria afecta típicamente a los glomérulos hipertrofiados y frecuentemente son perihiliares, contiguas al polo vascular del glomérulo, pero pudieran involucrar cualquier porción del glomérulo.⁴³⁻⁴⁴ En el estudio de la Universidad de Columbia las lesiones exclusivamente perihiliares se encontraron en un 19 % de los pacientes, mientras que las mixtas perihiliares y periféricas se observaron en otro 81 %.²⁹ El número de los glomérulos esclerosados tiende a ser bajo en la NRO (entre el 3 y el 50 % de las instancias) cuando se le compara con la GESF primaria (que puede presentarse en el 39 % de las veces).²⁹ En un estudio completado con 90 pacientes atendidos en el Instituto de Nefrología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nanjing (China) la frecuencia promedio de glomérulos esclerosados fue solo del 6%.⁴⁵

La GESF presenta 5 variantes histológicas, a saber: inespecífica, celular, colapsante, perihiliar, y la lesión del polo urinario (TIP).⁴⁶⁻⁴⁷ La NRO exhibe un predominio de la variante perihiliar, lo que pudiera reflejar una mayor presión de ultrafiltración causada por diferencias entre las presiones intracapilares. Esto es, existe una mayor presión hidrostática (con una menor presión oncótica) al final de la arteriola aferente antes que al final de la eferente. Tales diferencias están exageradas bajo circunstancias que incrementan las demandas de ultrafiltración, y reflejan la dilatación de la arteriola aferente. Correspondientemente, las biopsias de riñones de pacientes con NRO muestran un incremento del diámetro de la luz de la

arteriola aferente y los capilares glomerulares.

Por su parte, el ensanchamiento glomerular disminuye la densidad de los podocitos.⁴⁸ La reducción de la densidad podocitaria (cuyo papel en el desarrollo de la GESF todavía no ha sido bien esclarecido) pudiera reflejar tanto una repuesta hipertrófica adaptativa a la glomerulomegalia como una depleción podocitaria. Salvatore *et al.* (2017)⁴⁹ reportaron que la densidad podocitaria fue un 55 % menor en la NRO: *Enfermos*: 134 podocitos/ $10^6 \mu\text{m}^2$ vs. *Controles*: 245/ $10^6 \mu\text{m}^2$ ($p < 0.05$); mientras que el volumen glomerular fue 158 veces mayor: *Enfermos*: 4.64/ $10^6 \mu\text{m}^2$ vs. *Controles*: 2.94/ $10^6 \mu\text{m}^2$ ($p < 0.05$).⁴⁹

El volumen podocitario también se incrementa en relación con la ganancia de peso corporal, pero como el podocito no puede proliferar (o, lo que es lo mismo, exhibe una limitada capacidad de proliferación), la tasa de incremento del volumen podocitario es baja en relación con la del volumen glomerular. El desbalance que se instala entre el volumen glomerular y el volumen podocitario conduce al deterioro de la función podocitaria y la descamación del podocito, y con ello la exposición de la membrana basal glomerular con adhesión a la cápsula de Bowman y las células parietales, inflamación local, y deposición y consolidación de matriz, todo lo cual culmina en el desarrollo de las lesiones de esclerosis segmentaria.⁵⁰

Además del incremento del volumen glomerular, las biopsias renales de los enfermos con NRO muestran una reducción de la densidad glomerular, lo que puede ser utilizado como un indicador de la baja dosis nefronal; soportando así la hipótesis del bajo número de nefronas como un factor potencial de riesgo (o el evento primario) para el desarrollo de la NRO.⁵¹

Aproximadamente el 50 % de los pacientes con NRO se presenta con cambios

diabetoides (incluso leves) en el glomérulo renal, aún en ausencia de intolerancia a la glucosa. Estos cambios incluyen un incremento (focal o difuso) de la matriz mesangial y el engrosamiento de la membrana basal glomerular, lo que asemejaría una glomeruloesclerosis diabética.⁵² Además, las vacuolas lipídicas pueden acumularse en las células mesangiales, los podocitos y las células epiteliales tubulares proximales. Estos cambios morfológicos pudieran indicar perfiles y mecanismos moleculares de daño similares entre la NRO y la glomeruloesclerosis diabética.

Sobre la patogenia de la nefropatía relacionada con la obesidad

Tradicionalmente, se han propuesto dos hipótesis diferentes para explicar las anomalías renales relacionadas con la obesidad.⁵³ La hipótesis hemodinámica primaria ha sido aceptada como un concepto clásico. En ella, la vasodilatación de la arteriola aferente es el evento inicial, lo que resulta en hiperfiltración glomerular. La hipótesis túbulocéntrica es el segundo mecanismo propuesto. En virtud de ella, el incremento de la reabsorción proximal de sal y agua constituye el evento primario, dando lugar a la reducción del aporte de solutos a la mácula densa y la desactivación de la retroalimentación túbulo-glomerular, con las consecuentes vasodilatación glomerular e hiperfiltración glomerular.

Es probable que sean varios los mecanismos invocados en la patogenia de la NRO, entre ellos, las alteraciones hemodinámicas, los trastornos de la reabsorción tubular de sodio, la hiperfiltración glomerular, la activación hormonal y neurohormonal, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, y la participación de las proteínas alimenticias en la dieta regular del sujeto.⁵⁴⁻⁵⁵

Figura 1. Nefropatía relacionada con el exceso de peso y la obesidad. Aspectos fisiopatológicos, histológicos y clínicos.



En el sujeto obeso se producen incrementos del flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y la fracción de filtración.⁵⁶ Estos cambios hemodinámicos renales aparecen tempranamente en los sujetos que muestran exceso de peso, incluso cuando el IMC es $< 30 \text{ kg.m}^{-2}$.⁵⁶ El IMC es un predictor independiente de la fracción de filtración (FF) y la intensidad de filtración glomerular (IFG) en los sujetos con exceso de peso.⁵⁷ Los incrementos observados en la IFG, el flujo sanguíneo renal (FSR) y el FF son del 11 %, el 9 %, y el 4 %; respectivamente.⁵⁷ El aumento menor del FSR respecto de la IFG en respuesta a la obesidad implica una vasodilatación renal, preferentemente de la arteriola aferente.⁵⁷

En los sujetos obesos la carga filtrada de Na^+ aumenta de forma proporcional con el grado de hiperfiltración.⁵⁸ El incremento en la reabsorción de Na^+ a lo largo de la nefrona es indispensable para prevenir la depleción de volumen. En la obesidad el Na^+ es reabsorbido en exceso. El IMC y la circunferencia de la cintura (CC) son predictores independientes de la reabsorción proximal de Na^+ .⁵⁸ Se ha sugerido que el incremento en la reabsorción de Na^+ en la obesidad pudiera estar relacionado con la activación de los transportadores de Na^+ a lo largo de la nefrona.⁵⁸

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pudiera estar involucrada en la patogenia de la

hiperfiltración glomerular que se observa en la obesidad. El SRAA se sobreactiva en condiciones del exceso de peso, y sus componentes se presentan en concentraciones aumentadas en la circulación sanguínea y el tejido renal, hallazgos éstos que corroboran la capacidad del adipocito de sintetizar los componentes del SRAA.⁵⁹ Primariamente, la angiotensina 2 y la aldosterona producen vasoconstricción de las arteriolas glomerulares, con un mayor efecto a nivel de la arteriola eferente (antes que la aferente), lo cual produce un incremento de la presión hidrostática en el capilar glomerular, y por ende, de la IFG. Además, la aldosterona incrementa *per se* la IFG en los seres humanos. Secundariamente, la reabsorción de Na⁺ aumenta a nivel del túbulo proximal, lo que estimula el intercambiador Na-H y la ATPasa Na/K, mientras que en los túbulos distales produce la activación de los canales epiteliales de Na⁺. Por su parte, la angiotensina 2 activa directamente los receptores a los mineralocorticoides, lo que resultaría en un aumento de la reabsorción de Na⁺, y con ello, un balance positivo de Na⁺, contribuyendo así al desarrollo de la HTA y la hiperfiltración.⁶⁰

Los individuos obesos tienen también activado el sistema nervioso simpático renal (SNSR), lo que induce la retención de Na⁺. Tres factores influirían en la activación del SNSR en la obesidad: los niveles séricos aumentados de leptina junto con valores disminuidos de adiponectina, y la apnea obstructiva del sueño (AOS).⁶¹

La obesidad y el Síndrome metabólico (SM) están frecuentemente asociados con los factores de riesgo tradicionales de la enfermedad cardiovascular (ECV), tales como la Diabetes tipo 2, la HTA, las dislipidemias proaterogénicas, la apnea del sueño y la hiperuricemia. Por consiguiente, los individuos obesos exhiben un riesgo mayor de ERC respecto de los no obesos. Además, el tejido adiposo es una importante

fuerza de factores inflamatorios e inmunomoduladores, los cuales, en su conjunto, contribuyen al desarrollo de la insulinorresistencia y sus futuras consecuencias adversas. En el momento actual, la obesidad y la Diabetes tipo 2 lideran las causas de la ERC, y concurren en el fenómeno que se conoce en la literatura especializada como diabetes.⁶²

La hiperinsulinemia derivada de la resistencia periférica aumentada a la insulina ejerce un importante rol en la disfunción renal asociada a la obesidad. Se ha demostrado experimentalmente el efecto directo de la insulina en la microcirculación glomerular, lo cual favorece la hiperfiltración. Por otra parte, la insulina incrementa la reabsorción de Na⁺ al estimular la actividad de los canales de este ion en el túbulo distal y (en menor proporción) en el túbulo proximal y el asa de Henle, todo lo cual contribuye a la retención de la sal que se observa en la obesidad.⁶³⁻⁶⁴

Borroto *et al.* (2021)³⁰ evaluaron el comportamiento del índice HOMA-R (como expresión de resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina) en relación con la aparición de proteinuria en pacientes con un IMC > 25 kg.m⁻². El índice promedio HOMA-R fue de 6.3 ± 4.9 en los obesos estudiados.³⁰ Globalmente, el 57.3 % de los sujetos obesos estudiados mostró valores > 3.2 del índice HOMA-R.³⁰ Los autores observaron que la frecuencia de proteinuria global | selectiva se incrementó progresivamente con los valores del índice HOMA-R.³⁰ El índice HOMA-R fue mayor en los obesos con proteinuria global | selectiva: *Proteinuria ausente*: 4.2 ± 2.4 vs. *Proteinuria presente*: 10.9 ± 5.6 ($\Delta = -6.7$; $p < 0.05$).³⁰ La mitad más uno de los obesos con un índice HOMA-R > 3.2 se presentó con proteinuria: *Proteinuria presente*: Índice HOMA-R ≤ 3.2: 14.8 % vs. Índice HOMA-R > 3.2: 54.4 ($\Delta = -39.6$; $p < 0.05$).³⁰

La ingestión de proteínas modula la IFG al producir vasodilatación aferente para lidiar con la carga generada de cuerpos azoados, lo cual, a su vez, eleva el FSR y la presión hidrostática intracapilar, lo que por consiguiente produce hiperfiltración, lo que suele sobrepasar el incremento de la fracción de filtración y elevar la presión oncótica a nivel del vaso capilar peritubular, facilitando así la reabsorción proximal, mecanismos éstos que caracterizan la función renal en presencia del exceso de peso corporal.⁶⁵ Los sujetos obesos se caracterizan precisamente por ingresos diarios elevados de proteínas alimenticias.⁶⁵

Sobre las consecuencias fisiopatológicas de la nefropatía relacionada con la obesidad

La proteinuria (sea ésta global o selectiva) está presente en muchos sujetos obesos, y suele ser propiciada por numerosos factores, entre ellos, el aumento de la presión capilar, las diferencias en la presión hidráulica transcapilar, el aumento de la tensión a nivel de la pared del capilar, el ensanchamiento del ovillo glomerular, y el estrés de las células capilares glomerulares.⁶⁶ Además, la angiotensina 2 pudiera afectar directamente la permeabilidad selectiva del vaso capilar independientemente del aumento de la presión intracapilar.⁶⁷ Los bajos niveles séricos de adiponectina (que inducirían proteinuria a través de una acción directa en el podocito) pudieran ser otro factor en el desarrollo de la proteinuria observada en la obesidad.⁶⁸

El incremento de la presión oncótica también afecta el manejo renal de las sales. La obesidad asociada a hiperfiltración se relaciona con un aumento de la FF renal. La consecuencia esperada es una hemoconcentración en la circulación posglomerular y un incremento de la presión oncótica en los capilares peritubulares. Este último evento es uno de los mayores determinantes de la reabsorción en el túbulo

proximal, por lo que la hiperfiltración pudiera favorecer el aumento de la reabsorción de Na^+ al aumentar la presión oncótica peritubular.⁶⁹

El aumento de la IFG lidera el incremento del flujo tubular proximal. Las microvellosidades del túbulo proximal funcionan como un sensor de flujo, facilitando la activación de los transportadores de Na^+ y la consiguiente reabsorción del ion. De esta manera, el aumento del flujo renal nominal en la obesidad inducido por la hiperfiltración pudiera modular directamente los transportadores de Na^+ en la nefrona proximal y facilitar así la absorción de la sal.⁷⁰

Sobre las consecuencias estructurales de la nefropatía relacionada con la obesidad

La elevación de la presión hidrostática dentro de los capilares glomerulares dirige el incremento de la circunferencia y el eje axial del capilar, lo que produce estrés de la pared con expansión de la membrana basal y glomerulomegalia, así como el aumento del flujo filtrado que penetra en la cápsula de Bowman.⁷¹ La hiperfiltración daña los podocitos y promueve la hipertrofia de los mismos con descamación posterior, lo que deriva en la glomeruloesclerosis. Este mecanismo activa además varios mediadores como la angiotensina 2, el receptor tipo 1 de la angiotensina 2, y el factor de crecimiento transformador β y su receptor, todos los cuales pudieran estar involucrados en la hipertrofia, la apoptosis, la disminución de la adherencia, y la descamación podocitaria. Los adultos obesos pueden excretar en la orina cantidades aumentadas de ARNm asociado a los podocitos independientemente de la presencia de proteinuria (e incluso en ausencia de ella), lo que apuntaría hacia estadios tempranos de daño podocitario.

El tejido adiposo como órgano endocrino y los efectos potenciales sobre el riñón

En condiciones naturales el tejido adiposo sintetiza y libera una amplia gama de hormonas y citoquinas.⁷²⁻⁷³ En la obesidad, el incremento del número y/o tamaño de los adipocitos debido a la expansión del tejido adiposo resulta en un aumento de la liberación de angiopectina, factor de crecimiento del endotelio vascular, catepsina, cistatina C, leptina, resistina, y angiotensina 2. Todas estas moléculas producen neovascularización, hipertrofia, proliferación de la matriz extracelular y (en última instancia) fibrosis renal.

No solo la obesidad y la ganancia excesiva de peso corporal a expensas de la grasa, sino también la distribución topográfica del tejido adiposo, parece desempeñar un papel importante en la aparición y el agravamiento de la NRO. La adiposidad intra-abdominal (léase también visceral) tiene más importancia que el aumento del tamaño del tejido adiposo subcutáneo. Los adipocitos intra-abdominales son metabólicamente diferentes a los del resto del organismo, y expresan menos receptores insulínicos pero un número mayor de receptores β -adrenérgicos, lo que facilitaría la aparición de las complicaciones metabólicas asociadas a la ganancia excesiva de peso, la NRO dentro de éstas.⁷⁴

El IMC diferencia malamente entre los tamaños de la masa grasa, la masa muscular y el agua corporal; y no toma en cuenta la distribución visceral de la grasa. Por el contrario, la obesidad abdominal (léase también central) expresada por la circunferencia de la cintura y el índice cintura-talla[†] son mejores indicadores de

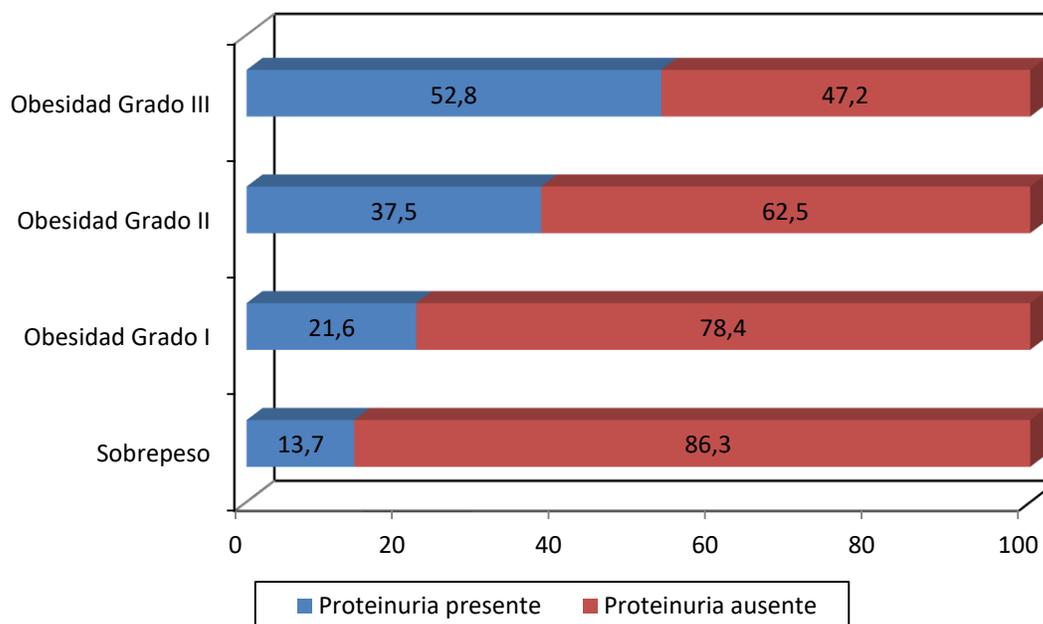
riesgo cardiovascular y mortalidad, y se asocian más estrechamente con el deterioro de la función renal y la presencia de proteinuria.⁷⁵ Complementariamente, la cuantificación directa de la grasa visceral a nivel de la vértebra lumbar L4 hecha mediante técnicas de tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) permitiría una mejor descripción de la distribución corporal de la grasa.⁷⁵

No obstante las limitaciones descritas previamente, el IMC se asocia con la aparición de proteinuria global | selectiva: cabe esperar una mayor aparición de proteínas en la orina a medida que el IMC aumenta. De acuerdo con Borroto *et al.* (2021),³⁰ el IMC promedio en 338 pacientes con proteinuria $> 3\text{g}.24 \text{ horas}^{-1}$ fue de $44.0 \pm 8.3 \text{ kg.m}^{-2}$: valor que superó los propios de obesos con una albuminuria entre 30 – 300 $\text{mg}.24 \text{ horas}^{-1}$ ($41.6 \pm 7.1 \text{ kg.m}^{-2}$), o de los obesos que se presentaron sin proteinuria ($36.4 \pm 7.1 \text{ kg.m}^{-2}$).³⁰ La frecuencia de proteinuria global | selectiva se incrementó también con el aumento del IMC.³⁰ Por su parte, la circunferencia promedio de la cintura (CC) fue de $104.7 \pm 14.6 \text{ cm}$ en estos mismos pacientes estudiados.³⁰ La CC fue mayor entre aquellos que se presentaron con proteinuria global | selectiva.³⁰ De forma interesante, no se presentaron casos de proteinuria entre aquellos con una CC adecuada.³⁰

asociarse con un mayor riesgo cardiometabólico. El índice cintura-cadera es tenido hoy como un indicador de fecundidad. Para más detalles: Consulte: **Singh N, Hooja H, Yadav A, Mital P, Jaiswal A, Bairwa P.** Waist circumference and waist-to-hip ratio as indicators of abdominal obesity. *Int J Life Sci Res Arch* 2022;2:102-5. Disponible en: <https://ijmedph.org/article/456>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2022.

[†] En su momento, el índice cintura-cadera se empleó para distinguir entre los fenotipos ginecoide (cuerpo en forma de pera) y androide (cuerpo en forma de manzana) de las mujeres. El fenotipo androide podría

Figura 2. Presencia de excreción anómala de proteínas en orina de acuerdo a la severidad del sobrepeso u obesidad. (Los valores expresan los porcentajes de la de cada grupo de acuerdo al IMC).



Fuente: Referencia [30].

La menor expansibilidad del adipocito, unido a una mayor sensibilidad del tejido adiposo visceral a diversas influencias hormonales, facilitan la lipólisis y el aumento de los ácidos grasos no esterificados en la circulación sanguínea, lo que produce depósitos de los mismos en tejidos no adiposos tales como el hígado, el corazón y el riñón. La hepatopatía grasa no alcohólica sería un claro ejemplo de la deposición ectópica de grasa, lo cual contribuye aún más a la resistencia hepática a la insulina, la gluconeogénesis, y el incremento de los niveles séricos de adipocitoquinas proinflamatorias. En este aspecto, se señala que la mayor presencia de adipocitoquinas proinflamatorias en la circulación constituye un factor de riesgo independiente para la aparición de ERC en el sujeto obeso.⁷⁶⁻⁷⁷

Se han constatado depósitos ectópicos de grasa en el túbulo proximal y la corteza renal, en particular a nivel mesangial, lo que ha dado lugar a la aparición del término “riñón graso”.⁷⁸⁻⁷⁹ Estos depósitos constituyen un indicador de la presencia de enfermedad renal asociada a la obesidad, ya que dañan la integridad glomerular, facilitan la aparición de albuminuria, e inducen atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Las células mesangiales acumulan lípidos a través de varios receptores, entre los cuales se encuentra el factor de crecimiento insulínico tipo 1; y en consecuencia, pueden transformarse en un tipo de adipocito.⁸⁰ La transformación grasa de la célula mesangial se ha vinculado a la pérdida de la función contráctil de la misma, y pudiera contribuir a la disrupción de la integridad glomerular.⁸¹ Por su parte, la

hiperlipidemia y la albuminuria causan autoperpetuación de la enfermedad renal a través de la acumulación de lípidos en el riñón, liderando así la aparición de la glomeruloesclerosis. La glomeruloesclerosis también se ha asociado a los estados alterados del metabolismo de los ácidos grasos que suelen observarse en la obesidad.

Sobre el tratamiento de la nefropatía relacionada con la obesidad

La aparición de proteinuria global | selectiva en un sujeto con exceso de peso es siempre un signo de mal pronóstico, y por ello, se impone su detección temprana y tratamiento oportuno.⁸² Por consiguiente, el tratamiento de la NRO transcurriría en dos ejes terapéuticos. El primero de ellos tendría que ver con la paliación de la proteinuria *per se* para la protección de la reserva funcional orgánica mediante el bloqueo farmacológico del SRAA con inhibidores de la enzima convertasa de la angiotensina y/o bloqueadores del receptor tipo I a la angiotensina II.⁸³⁻⁸⁴ La supresión farmacológica del SRAA también serviría para la reducción de la hiperfiltración glomerular descrita en la NRO, y que antecede al daño podocitario.⁸³⁻⁸⁴

El segundo de los ejes terapéuticos de la NRO comprendería las acciones que se requieran para la reducción del peso corporal. En ausencia de proteinuria, la reducción del peso corporal se lograría mediante métodos “naturales” como los cambios en los estilos de vida, actividad física y alimentación, y la promoción de la adherencia del sujeto obeso a una dieta saludable junto con la práctica regular del ejercicio físico.⁸⁵ Sin embargo, la presencia de NRO conllevaría la adopción de medidas “enérgicas” que induzcan la “rápida” reducción del peso corporal mediante el uso de medicamentos anorexígenos y/o promotores de la utilización periférica de la glucosa y/o la reducción de la capacidad

gástrica y/o la realización de cortocircuitos malabsortivos intestinales después de proceder bariátricos.⁸⁶⁻⁸⁸ Tales medidas enérgicas pueden servir para paliar la proteinuria (e incluso disminuir las cantidades excretadas de proteínas hasta que sean mínimamente detectables), y contribuir de esta manera a aminorar la progresión del daño renal primero, y prevenir la aparición de daño orgánico crónico después.

CONCLUSIONES

El exceso de peso, y la obesidad como forma extrema de este problema de salud, suelen repercutir negativamente sobre la función y la integridad anatómica del riñón. La NRO sería la expresión clínica del daño renal causado por el exceso de peso.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Los autores participaron a partes iguales en el diseño y completamiento de la presente revisión, la recolección y el análisis de las referencias, y la redacción del presente texto.

SUMMARY

Excess body weight (and obesity as an extreme form of this phenotype) represents a universal public scourge, and it associates with the important derangement of life expectancy and disability-free life expectancy and quality of the subjects suffering from it. Prevalence of excess body weight in adults (given the presence of a body mass index BMI ≥ 25 kg.m⁻²) living in the planet increased from 26.8 % to 36.9 % in males, and from 29.8 % to 38.0 % in women in the last 40 years. It is estimated obesity affects nearly 1.7 billion people, and it is considered the sixth most important risk factor in the incidence of other diseases. There is growing interest in knowing the impact excess body weight and obesity provoke in kidney functioning. This is due, probably, to the noticeable increase observed in the incidence of chronic kidney

disease (CKD) and chronic kidney insufficiency (CKI): the V (and last) stage of CKD; and the elevated economic cost care and administration of therapies replacing the kidney function given the arising organic dysfunction these patients claim. Excess body weight associates with an increased risk of glomerular damage, nephrolithiasis and cancerous degeneration of kidney cells; and it can act as an independent factor of progression of CKD. On the other hand, obesity-related nephropathy (ORN) is characterized by proteinuria, blood hypertension (BHT), and progressive derangement of kidney function. Histologically, glomerular hypertrophy, glomerulosclerosis, atrophy and tubular fibrosis are observed in ORN. Genesis of ORN is multifactorial, and mechanisms of glomerular hyperfiltration, hemodynamic alterations, increase in sodium reabsorption, hormonal disorders, and disproportionate protein intakes are involved. It is estimated ORN occurs in between 5 – 20 % of the subjects with excess body weight. State of kidney function should be assessed in every subject presenting with excess body weight, and corresponding therapeutic measures should be adopted for containing ORN (if present), where proactive modification of styles of living, physical activity and feeding harmonically integrates within them. **Borroto Díaz G, Barceló Acosta M, Rodríguez Herrera R.** On the nephropathy associated with obesity. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2022;32(2):360-379. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Excess body weight / Overweight / Obesity / Obesity-related nephropathy / Proteinuria / Albuminuria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ryan D, Barquera S, Barata Cavalcanti O, Ralston J. The global pandemic of overweight and Obesity. En: Handbook of global health [Editores: Kickbusch I, Ganten D, Moeti M]. Springer. Cham: 2021. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-45009-0_39. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2022.
- Hatthotuwa RN, Wijeyaratne CN, Senarath U. Worldwide epidemic of obesity. Chapter 1. En: Obesity and Obstetrics [Editores: Mahmood TA, Arulkumaran S, Chervenak FA]. Second Edition. Elsevier. New York: 2020: pp. 3-8.
- Budreviciute A, Damiati S, Sabir DK, Onder K, Schuller-Goetzburg P, Plakys G; et al. Management and prevention strategies for non-communicable diseases (NCDs) and their risk factors. *Front Public Health* 2020;8:574111. Disponible en: <http://doi:10.3389/fpubh.2020.574111>. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2022.
- Wang Y, Beydoun MA, Min J, Xue H, Kaminsky LA, Cheskin LJ. Has the prevalence of overweight, obesity and central obesity levelled off in the United States? Trends, patterns, disparities, and future projections for the obesity epidemic. *Int J Epidemiology* 2020;49: 810-23.
- Cawley J, Biener A, Meyerhoefer C, Ding Y, Zvenyach T, Smolarz BG, Ramasamy A. Direct medical costs of obesity in the United States and the most populous states. *J Managed Care Special Pharm* 2021;27:354-66.
- Ampofo AG, Boateng EB. Beyond 2020: Modelling obesity and diabetes prevalence. *Diab Res Clin Prac* 2020; 167:108362. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.diabres.2020.108362>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2022.
- Janssen F, Bardoutsos A, Vidra N. Obesity prevalence in the long-term future in 18 European countries and in the USA. *Obes Facts* 2020;13:514-27.
- Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the Spanish adult population (aged 25-64

- years) 2014-2015: The ENPE study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:579-87.
9. Lafia AT, Ketounou TR, Honfoga JNB, Bonou SI, Zimé AKB. Dietary habits, prevalence of obesity and overweight in developed and developing countries. *Res Soc Dev* 2022;11(10):e249111032769-e249111032769. Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/32769>. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2022.
 10. Webber L, Kilpi F, Marsh T, Rtveladze K, Brown M, McPherson K. High rates of obesity and non-communicable diseases predicted across Latin America. *PLoS One* 2012;7(8):e39589. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pone.0039589>. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2022.
 11. Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19. Salud Pública Méx* 2020;62(6):682-92. DOI: <https://doi.org/10.21149/11630>. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342020000600682&lng=es. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2022.
 12. Acosta Jiménez SM, Rodríguez Suárez A, Díaz Sánchez ME. La obesidad en Cuba. Una mirada a su evolución en diferentes grupos poblacionales. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2013;23: 297-308.
 13. Varona-Pérez P, Gámez Sánchez D, Díaz Sánchez ME. Impacto del sobrepeso y obesidad en la mortalidad por enfermedades no transmisibles en Cuba. *Rev Cubana Med Gen Integ* 2018;34: 71-81.
 14. Rivas Estany E, de la Noval García R. Obesidad en Cuba y otras regiones del mundo. Consideraciones generales y acciones nacionales de prevención. *Anales Acad Ciencias Cuba* 2021;11(1): 0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2304-01062021000100023&script=sci_arttext. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2022.
 15. Carney EF. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nature Rev Nephrol* 2020;16:251-51.
 16. Cho YK, Lee J, Kim HS, Park JY, Lee WJ, Kim YJ, Jung CH. Impact of transition in metabolic health and obesity on the incident chronic kidney disease: A nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e148-e157.
 17. Jitraknatee J, Ruengorn C, Nochaiwong S. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease among type 2 Diabetes patients: A cross-sectional study in primary care practice. *Sci Rep* 2020; 10(1):6205. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41598-020-63443-4>. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2022.
 18. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in chronic kidney disease. En: *Hypertension: From basic research to clinical practice* [Editor: Islam MS]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Volumen 956. Springer. Cham: 2016. Disponible en: https://doi.org/10.1007/5584_2016_84. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2022.
 19. Than WH, Chan GCK, Ng JKC, Szeto CC. The role of obesity on chronic kidney disease development, progression, and cardiovascular complications. *Adv Biomarker Scie and Technol* 2020;2:24-34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2543106420300028>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2022.

20. Martin-Taboada M, Vila-Bedmar R, Medina-Gómez G. From obesity to chronic kidney disease: How can adipose tissue affect renal function? *Nephron* 2021;145:609-13.
21. Mahmoodnia L, Beigrezaei S. Chronic kidney disease and obesity; a mini-review to the current knowledge. *J Nephropharmacol* 2017;6:30-2.
22. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C; for the World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Physiol Int* 2017;104:1-14.
23. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephritic syndrome: A complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974;81:440-7.
24. Sharma I, Liao Y, Zheng X, Kanwar YS. New pandemic: Obesity and associated nephropathy. *Front Med [Lausanne]* 2021;8:673556. Disponible en: <http://doi:10.3389/fmed.2021.673556>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2022.
25. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Hosoya T. Obesity-related glomerulopathy and the nephron complement. *Nephrol Dial Transpl* 2013;28(Suppl 4):iv108-iv113. Disponible en: <http://doi:10.1093/ndt/gft258>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2022.
26. Salvatore SP, Chevalier JM, Kuo SF, Audia PF, Seshan SV. Kidney disease in patients with obesity: It is not always obesity-related glomerulopathy alone. *Obes Res Clin Pract* 2017;11:597-606.
27. Shen WW, Chen HM, Chen H, Xu F, Li LS, Liu ZH. Obesity-related glomerulopathy: Body mass index and proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(8):1401-9. Disponible en: <http://doi:10.2215/CJN.01370210>. Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2022.
28. D'Agati VD, Chagnac A, De Zeeuw D, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M, Praga M. Obesity-related glomerulopathy: Clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nature Rev Nephrol* 2016;12:453-71.
29. Choung HYG, Bombardieri AS, Stokes MB, Santoriello D, Campenot ES, Batal I; *et al.* The spectrum of kidney biopsy findings in patients with morbid obesity. *Kidney Int* 2019;95:647-54.
30. Borroto Díaz G, Barceló Acosta M, Rodríguez Herrera R, Quintero Valdés Y, Hidalgo Costa T. Sobre las asociaciones entre la proteinuria y el exceso de peso y la obesidad. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2021;31:407-24.
31. Serra A, Romero R, Lopez D, Navarro M, Esteves A, Perez N; *et al.* Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int* 2008;73:947-55.
32. Rosenstock JL, Pommier M, Stoffels G, Patel S, Michelis MF. Prevalence of proteinuria and albuminuria in an obese population and associated risk factors. *Front Med [Lausanne]* 2018;5:122. Disponible en: <http://doi:10.3389/fmed.2018.00122>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2022.
33. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:75-88.
34. Escasany E, Izquierdo-Lahuerta A, Medina-Gomez G. Underlying mechanisms of renal lipotoxicity in obesity. *Nephron* 2019;143:28-32. <http://doi:10.1159/000494694>. Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2022.
35. Praga M, Borstein B, Andres A, Arenas J, Oliet A, Montoyo C, Ruilope LM, Rodicio JL. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: Clinical characteristics and response to angiotensin converting enzyme

- inhibition. *Am J Kidney Dis* 2017;17:330-8.
36. Praga M, Morales E, Herrero JC, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R, Vara J, Martínez MA. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 2016;33:52-8.
37. Yang S, Cao C, Deng T, Zhou Z. Obesity-related glomerulopathy: A latent change in obesity requiring more attention. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:510-22.
38. Praga M, Hernández E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martínez MA, León M. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2016;16:1790-8.
39. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int* 2017;59(4):1498-509.
40. Vivette D, D'Agati V. Obesity related glomerulopathy: Clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nature Rev* 2016;12:453-70.
41. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F, Berthoux F. 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.
42. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K, Ikegami M, Kawamura T, Hosoya T. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:735-41.
43. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2398-411.
44. Sethi S, Zand L, Nasr SH, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal and segmental glomerulosclerosis: Clinical and kidney biopsy correlations. *Clin Kidney J* 2014;7:531-7.
45. Chen HM, Li SJ, Chen HP, Wang QW, Li LS, Liu ZH. Obesity-related glomerulopathy in China: A case series of 90 patients. *Am J Kidney Dis* 2008;52:58-65.
46. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23:117-34.
47. Stokes MB, D'Agati VD. Morphologic variants of focal segmental glomerulosclerosis and their significance. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:400-7.
48. Fukuda A, Chowdhury MA, Venkatareddy MP, Wang SQ, Nishizono R, Suzuki T; *et al.* Growth-dependent podocyte failure causes glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1351-63.
49. Salvatore SP, Chevalier JM, Kuo SF, Audia PF, Seshan SV. Kidney disease in patients with obesity: It is not always obesity-related glomerulopathy alone. *Obes Res Clin Pract.* 2017;34:234-42.
50. Matsusaka T, Sandgren E, Shintani A, Kon V, Pastan I, Fogo AB, Ichikawa I. Podocyte injury damages other podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2017;22:1275-85.
51. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;278:817-22.
52. Yang Z, Feng L, Huang Y, Xia N. A differential diagnosis model for diabetic nephropathy and non-diabetic renal disease in patients with type 2 Diabetes complicated with chronic kidney disease. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019;12:1963-72. Disponible en: <http://doi:10.2147/DMSO.S223144>.
Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2022.

53. Xu T, Sheng Z, Yao L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med [Laussane]* 2017; 11:340-8.
54. Kutyrina IM. Obesity-related glomerulopathy: Mechanisms of development and clinical course. *Terapevticheskii Arkhiv* 2017;89:97-101. Disponible en: <http://doi:10.17116/terarkh201789697-101>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2022.
55. Murlidharan P, Kamaladevan S, Balan S, Kartha CC. Mechanisms for obesity related kidney disease. En: *Pathophysiology of obesity-induced health complications. Advances in Biochemistry in Health and Disease* [Editores: Tappia P, Ramjiawan B, Dhalla N]. Volume 19. Springer. Cham: 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-35358-2_12. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2022.
56. Bosma RJ, Krikken JA, van der Heide JH, De Jong PE, Navis GJ. Obesity and renal hemodynamics. *Obesity Kidney* 2006;151:184-202.
57. Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, Parrinello G, Merlino G, Dichiara MA; *et al.* Central obesity and hypertension: Pathophysiologic role of renal haemodynamics and function. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:403-9.
58. Bochud M, Wuerzner G, Maillard M, Vollenweider P, Paccaud F, Burnier M. Obesity is associated with increased daytime and night-time proximal tubular sodium reabsorption in the general adult population. *J Hypertension* 2011;29:e6. Disponible en: https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2011/06001/Obesity_Is_Associated_With_Increased_Daytime_and_Nighttime_Sodium_Reabsorption_in_the_General_Adult_Population.18.aspx. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2022.
59. Kawarazaki W, Nagase M, Yoshida S, Takeuchi M, Ishizawa K, Ayuzawa N; *et al.* Angiotensin II and salt-induced kidney injury through Rac1-mediated mineralocorticoid receptor activation. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:997-1007.
60. Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol* 2015;16:1320-5.
61. Davy KP, Orr JS. Sympathetic nervous system behavior in human obesity. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:116-24.
62. Farag YM, Gaballa MR. Diabetes: An overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:28-35.
63. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med [Laussane]* 2013; 7(1): 14-24. Disponible en: <http://doi:10.1007/s11684-013-0262-6>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2022.
64. Chen S, Chen Y, Liu X, Li M, Wu B, Li Y; *et al.* Association of insulin resistance with chronic kidney disease in non-diabetic subjects with normal weight. *PLoS One* 2013;8(9):e74058. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pone.0074058>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2022.
65. Friedman AN, Yu Z, Juliar BE, Nguyen JT, Strother M, Quinney SK; *et al.* Independent influence of dietary protein on markers of kidney function and disease in obesity. *Kidney Int* 2010;78: 693-7.
66. Okabayashi Y, Tsuboi N, Sasaki T, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K; *et al.* Glomerulopathy associated with moderate obesity. *Kidney Int Rep* 2016; 1:250-5.
67. Kanasaki K, Kitada M, Kanasaki M, Koya D. The biological consequence of obesity on the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl 4):1-7.

68. Zoccali C, Mallamaci F. Obesity, diabetes, adiponectin and the kidney: A podocyte affair. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3767-70.
69. Felizardo RJ, da Silva MB, Aguiar CF, Câmara NO. Obesity in kidney disease: A heavy weight opponent. *World J Nephrol* 2014;3:50-63.
70. Wuerzner G, Pruijm M, Maillard M, Bovet P, Renaud C, Burnier M, Bochud M. Marked association between obesity and glomerular hyperfiltration: A cross-sectional study in an African population. *Am J Kidney Dis* 2010;56:303-12.
71. Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, Zekri S, Ben Maiz H, Kheder A. Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Ultrastruct Pathol* 2011;35:176-82.
72. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including Diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:22. Disponible en: <http://doi:10.3389/fcvm.2020.00022>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2022.
73. Nolan E, O'Meara YM, Godson C. Lipid mediators of inflammation in obesity-related glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl 4):22-9.
74. Stefan N, Artunc F, Heyne N, Machann J, Schleicher ED, Häring HU. Obesity and renal disease: Not all fat is created equal and not all obesity is harmful to the kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:726-30.
75. Young JA. Association of visceral and subcutaneous adiposity with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 3:1786-91.
76. Einstein FH, Atzmon G, Yang XM, Ma XH, Rincon M, Rudin E; *et al.* Differential responses of visceral and subcutaneous fat depots to nutrients. *Diabetes* 2005;54:672-8.
77. Musso G. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2104;11:101-6.
78. Praga M, Morales E. The fatty kidney: Obesity and renal disease. *Nephron* 2016;15:231-8.
79. de Vries AP, Ruggerenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM; *et al;* for the ERA-EDTA Working Group Diabetes. Fatty kidney: Emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *The Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:417-26.
80. Berfield AK, Andress DL, Abrass CK. IGF-1-induced lipid accumulation impairs mesangial cell migration and contractile function. *Kidney Int* 2012; 62:1229-37.
81. Nolan E, O'Meara YM, Godson C. Lipid mediators of inflammation in obesity-related glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(4 Suppl 4): iv22-iv29.
82. Martínez-Montoro JI, Morales E, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ, Fernández-García JC. Obesity-related glomerulopathy: Current approaches and future perspectives. *Obes Rev* 2022;23(7):e13450. Disponible en: <http://doi:10.1111/obr.13450>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2022.
83. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2005;366(9502): 2026-33.

84. Mallamaci F, Ruggenti P, Perna A, Leonardi D, Tripepi R, Tripepi G; *et al.*; for the REIN Study Group. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1122-8.
85. 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* 2003; 41(2): 319-327.
86. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmacili A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: Systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1173-83.
87. Reid TJ, Saeed S, McCoy S, Osewa AA, Persaud A, Ahmed L. The effect of bariatric surgery on renal function. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:808-13.
88. Serra A, Esteve A, Navarro-Díaz M, López D, Bancu I, Romero R. Long-term normal renal function after drastic weight reduction in patients with obesity-related glomerulopathy. *Obes Facts* 2015;8:188-99.