
Sanja Simić Ogrizović¹

GOJAZNOST I BUBREG – NOVA SAZNAJNA

Poslednjih petnaestak godina ekvivalentan porast prevalence gojaznosti i terminalne bubrežne slabosti (TBS) uslovio je i povećan interes za ispitivanje uloge gojaznosti u nastanku gojaznošću uslovljene bolesti bubrega. Izgleda da gojaznost ne samo da ubrzava progresiju već postojećeg bubrežnog oštećenja, već je i sama po sebi nezavisan faktor rizika za nastanak bubrežnog oštećenja. Najpoznatiji entitet bubrežne bolesti nastale zbog gojaznosti je gojaznošću uslovljena glomerulopatija (GUG). Srećom, neće sve gojazne osobe razviti GUG. Najnovije epidemiološke metaanalize pokazale su da je populacioni atributivni rizik (**PAR**) za nastanak bubrežne bolesti u gojaznih osoba u SAD 33,1% a u industrijalizovanim zemljama 24%. Dakle, nije gojaznost jedini faktor koji uzrokuje GUG već je ili dodatni ili predisponirajući factor, što može objasniti značajnu individualnu razliku između gojaznih osoba sa i bez GUG-a. Činioci koji predisponiraju GUG su: a. Smanjen broj nefrona (prevremen porođaj, smanjena težina na rođenju intrauterin zaostali rast ploda); b. Redukcija mase nefrona (kongenitalne bubrežne abnormalnosti ili nefrektomija); c. Progresivni gubitak funkcionalnih nefrona (hronična bubrežna bolest, starenje); d. Visceralni tip gojaznosti; e. Komponente metaboličkog sindroma; f. Komplikacije povezane sa gojaznošću. Poznavanje navedenih činilaca koji utiču na korisne ili nekorisne adaptivne promene u bubregu uslovljene gojaznošću moglo bi da pokrene preventivne i terapeutske mere u cilju smanjenja epidemije TBS.

Obesity and kidney – the new insight

During the last 15 years equivalent dramatic rise in the prevalence of obesity and end stage renal disease (ESRD) escalating the interest on the role of obesity-related kidney disease. Obesity not only increases the risk of progression of preexisting renal disease but is itself also an independent risk factor of renal injury. The best-known renal disease secondary to obesity is obesity-related glomerulopathy (ORG). Fortunately, not all the obese persons develop ORG. Recently, the comprehensive epidemiologic studies discovered that Population attributable risk (PAR) of kidney

¹ Klinika za nefrologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, email: ssogrizovic@gmail.com

disease due to obesity in the USA and industrialized countries is 33,12% and 24%, retrospectively. So, it is plausible that obesity is not the sole factor causing ORG and there may be extra or predisposing factors that explain the considerable difference among obese individuals to develop or not ORG. The factors predisposing obese individuals to ORG are : a. Low nephron number (preterm or low birth weight, intra-uterine growth retardation); b.Nephron mass reduction (congenital renal anomalies or nephrectomy); c. Progressive loss of functioning nephron (chronic kidney disease, aging); d. Visceral fat obesity; e. Components of metabolic syndrome and f. Obesity-associated complications. Understanding the listed factors that predispose patients to renal adaptive or maladaptive obesity related changes could direct the set up the preventive and therapeutic intervention to slow the epidemic of ESRD.

A. Epidemiologija i predisponirajući faktori za razvoj bubrežnog oštećenja u gojaznih osoba

U toku poslednje dve decenije zapažen je zanimljiv paralelni porast prevalencije kako gojaznosti tako i terminalne bubrežne slabosti (TBS), te se postavilo pitanje koja je uloga prekomerne telesne težine u nastanku i/ili progresiji bubrežnog oštećenja. Danas je jasno da gojaznost ne samo da povećava rizik od ubrzane progresije već postojeće bubrežne bolesti, već da može i da dovede do posebnog entiteta nazvanog – gojaznošću uslovljena glomerulopatija (GUG) (1, 2). Srećom, neće sve gojazne osobe imati i bubrežnu bolest, pa su tako opsežne metaanalize ukazale da je populacioni atributivni rizik (**PAR**) za nastanak bubrežne bolesti u gojaznih osoba u SAD 33,1% (muškarci 24,2%, žene 33,9%), a u industrijalizovanim zemljama 24% (muškarci 16,5%, žene 26,3%). Zapaža se da je kod ženskog značajno veći rizik nego kod muškog pola (3). Postavlja se pitanje zašto je u nekih osoba prekomerna težina povezana sa oštećenjem bubrega a kod nekih ne, te su se iskristalizovali određeni faktori rizika prikazani u Tab.1.

Tabela 1. Predisponirajući faktori za razvoj bubrežnog oštećenja u gojaznih osoba (4)

1.	Tip gojaznosti – Visceralna gojaznost
2.	Komponente metaboličkog sindroma – Poremećena tolerancija glukoze – Hipertenzija – Dislipidemija

3.	Stanja i komplikacije povezane sa gojaznošću – Sleep apnea sindrom – Plućna hipertenzija – Nealkoholna masna jetra
4.	Smanjen broj nefrona – Smanjena telesna težina na rođenju – Intrauterin smanjen usporen rast ploda – Prevrmen porodaj
5.	Smanjenje mase nefrona – Kongenitalne anomalije bubrega i urinarnog trakta – Nefrektomija
6.	Progresivan gubitak funkcionalnih nefrona – Hronična bubrežna bolest bilo koje etiologije – Starenje

1. Tip gojaznosti. Još pre desetak godina u opsežnoj Framinghamskoj studiji (5) pokazana je povezanost između visceralne gojaznosti i kardiovaskularne bolesti, a godinu dana kasnije iz iste studije objavljena je i povezanost sa hroničnim oštećenjem bubrega (HOB) (6). Dobro je poznato da se adpociti različite anatomske lokacije (visceralne ili supkutane) razlikuju i po funkciji i značaja u nastanku kardiovaskularnih oštećenja te i HOB.
2. Komponente metaboličkog sindroma. Sve komponente metaboličkog sindroma za koje se okrivljuje gojaznost mogu uzrokovati ili pogoršati već postojeću bubrežnu bolest. Pre 2 godine je grupa autora iz Japana pokazala da kod gojaznih osoba bez metaboličkog sindroma ne postoji udruženost sa HOB (7).
3. Stanja i komplikacije povezane sa gojaznošću. Noćna hipoksemija uzrokovana *sleep* apnejom kao jedna od najčešćih komplikacija gojaznosti je netradicionalni faktor rizika za razvoj hipertenzije i HOB. Patofiziološko objašnjenje leži u činjenici da je kod ovih bolesnika skoro uvek prisutna i plućna hipertenzija, kao i povećan dotok u desnu komoru. On povećava venski pritisak u bubrežima i dovodi do intrarenalne venske kongestije, aktiviranja RAAS i povećane resorpcije soli (8).
4. Smanjen broj nefrona. Nefrogeneza započinje u devetoj nedelji gestacije i završava se od 34. do 36. nedelje. Posle rođenja se broj nefrona ne povećava pa se zaključuje da na varijabilnost u njihovom broju utiču intrauterini činioci, prevremeni porodaj kao i telesna težina na rođenju (9). Razvoj HOB i ubrzana progresija hronične slabosti bubrega, koja vodi do terminalne, povezana je

sa smanjenim brojem nefrona na rođenju, a kod gojaznih osoba kod kojih se razvija GUG u patohistološkoj slici dominira smanjena gustina glomerula u odnosu na kontrolu (10).

5. *Redukcija masa nefrona*. Pretpostavlja se da u osoba sa unilateralnom nefrektomijom ili agenezijom bubrega, odnosno u uslovima velikog smanjenja mase nefrona, gojaznost participira u razvoju bubrežnog oštećenja. Nesrazmera između telesne mase i mase nefrona dovodi do kompenzatornog uvećanja glomerula i ožiljavanja, što može dovesti do daljeg smanjenja nefronske mase i nastanka *circulus viciosus* kompenzatornog oštećenja glomerula (11).
6. *Hronične bubrežne bolesti i starenje*. Takođe u osnovi progresije hroničnih bubrežnih bolesti leži smanjena masa nefrona koja je nastala kao posledica određene bolesti, tako da gojaznost dodatno ubrzava progresiju HOB ka TBS. Američka grupa autora je pokazala da kod bolesnika sa IgA nefropatijom, BMI >25kg/m² povećava rizik za progresiju bolesti (12). Sa druge strane, autori iz Španije su pokazali da je smanjenje telesne mase povezano sa smanjenjem proteinurije u bolesnika sa proteinuričnim nefropatijama (13).

Dokazano je da se tokom starenja od 18. do 70. godine života gubi 4500 glomerula/god/bubreg. Ovaj proces dovodi do smanjenja ukupne mase nefrona, te gojaznost i u starijih osoba doprinosi tom smanjenju. Najnovija ispitivanja su ukazala da se tokom starenja smanjuje i broj podocita, što participira nesrazmeri između smanjenog broja podocita i uvećanja glomerula uslovljeno gojaznošću (14).

Interesantno je napomenuti da su određeni faktori rizika zajednički za gojaznost i za HOB. Tako da je skoro u studiji Spoto B. i sar. (15) utvrđeno da je polimorfizam u FTO (*fat mass i obesity – associated*) genu nezavisan prediktor mortaliteta bolesnika sa HOB, kao što je i studija Bomback i sar. (16) ukazala da preteran unos fruktoze ne dovodi samo do metaboličkog sindroma već i do HOB u osoba koje nisu gojazne.

B. Poremećaji u bubrežima povezani sa gojaznošću

U bubrežima gojaznih osoba dolazi do hemodinamskih, strukturalnih i metaboličkih poremećaja kao što su:

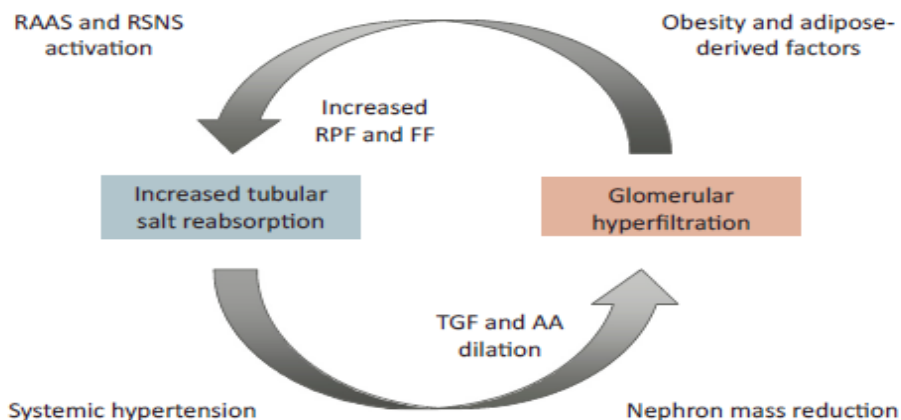
1. *Promene u hemodinamici*. Uz sistemsku hipertenziju najznačajnija patofiziološka osnova bubrežnog oštećenja u gojaznih osoba.
2. *Povećanje senzitivnosti za soli*. Utiče na razvoj Na-senzitivne hipertenzije i proteinurije u gojaznih osoba sa prevelikim unosom soli.
3. *Aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) sistema*. Povećana je kako u adipoznom tkivu tako i u bubrežima i ima važnu ulogu u razvoju proteinurične nefropatije u gojaznih.

4. *Povećanje težine bubrega.* Kompenzatorna hipertrofija nefrona uz intracelularno i ekstracelularno nagomilavanje komponenata tečnosti i lipida.
5. *Hipertrofija glomerula i tubula.* Nastaje zbog kompenzatorne glomerulske hiperfiltracije.
6. *Poremećaj metabolizma glukoze.* U gojaznih se ogleda povećanom resorpcijom glukoze u proksimalnim tubulima preko SGLT2 receptora zbog hiperglikemije i aktiviranja RAAS.
7. *Hronična inflamacija iz masnog tkiva (adipocita).* Može dovesti i do intrarenalne inflamacije i neovaskulogeneze u bubrezima gojaznih osoba.
8. *Odlaganje komponenti lipida u ćelije bubrega.* Dovodi do njihovog oštećenja.

Na Shemi 1 su prikazani hemodinamski poremećaji u bubrezima povezani sa prekomernom telesnom težinom. U gojaznih osoba su povećani protok plazme kroz bubreg (*renal plasma flow – RPF*), kao i glomerulska filtracija (*glomerular filtration rate – GFR*), što dovodi i do povećanog priliva u tubule i povećane frakcije filtracije (*FF: GFR/RPF*).

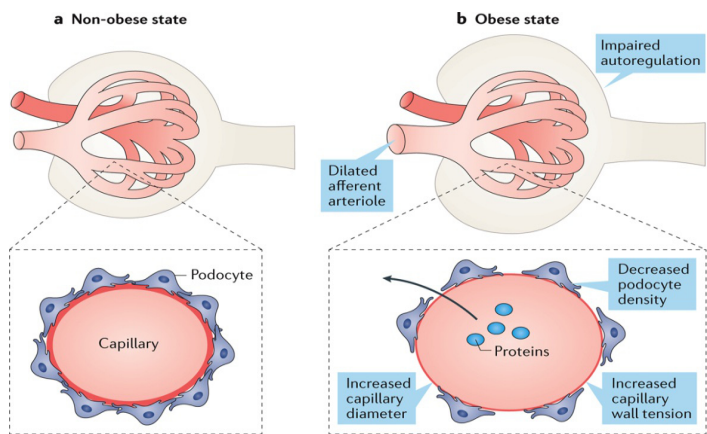
Ovi hemodinamski i poremećaji povećavaju reapsorpciju natrijuma i vode u proksimalnim tubulima i smanjuju preglomerularnu vaskularnu rezistenciju preko tubuloglomerularnog feedback (TGF). Dilatacija glomerularnih aferentnih arteriola (AAs) dovodi do daljeg povećanja GFR, odnosno glomerulske hiperfiltracije. Dodatno, i ostali faktori koji su povezani sa gojaznošću, kao što su molekuli koji potiču iz masnog tkiva, aktivacija RAAS i bubrežnog simpatičkog nervnog sistema (RSNS), sistemska hipertenzija i smanjena masa nefrona, dovode do stvaranja *circulus viciosus* i daljeg oštećenja (4).

Shema 1. Hemodinamski poremećaji u bubrezima uslovljene gojaznošću (4)



Na Shemi 2 su prikazani mehanizmi strukturalnog oštećenja bubrega u sklopu gojaznosti. U cilju povećanja GFR u gojaznih osoba se dilatiraju aferentne arteriole i poremećena je glomerulska autoregulacija. Zbog poremećene autoregulacije povećan sistemski arterijski pritisak se može preneti i na glomerulske kapilare, dovodeći do barotraume. Povećana površina kapilara zbog dilatacije smanjuje gustinu podocita, što ima za posledicu povećanu propustljivost glomerulske bazalne membrane za proteine i dovodi do proteinurije (17).

Shema 2. Mehanizam oštećenja bubrega u gojaznih osoba (17)



C. Glomerulopatija uslovljena gojaznošću (GUG)

Svi prethodno navedeni mehanizmi kod određenih gojaznih osoba će dovesti do karakterističnih promena u patohistološkoj slici bubrega koja se danas jasno definiše kao glomerulopatija uslovljena gojaznošću (GUG). Međutim, pre nego što se postavi ova dijagnoza neophodno je da se kliničkom i patohistološkom analizom isključe druge bubrežne bolesti. Ovaj patohistološki entitet se opisuje kao sekundarna forma glomerulskih bolesti u gojaznih bolesnika sa morfološkim karakteristikama fokalno segmentne glomeruloskleroze (FSGS) i uvećanjem glomerula, ili samo uvećanjem glomerula (18). Razmatrajući navedene patogenetske mehanizme koji su uključeni u nastanak glomerulomegalije u GUG-u, jasno se nameće hipoteza da u gojaznih postoji relativni nedostatak broja nefrona zbog povećanja telesne mase, te se uključuju kompenzatorni mehanizmi a da su proteinurija i FSGS u GUG-u rezultat tih kompenzatornih oštećenja u cilju očuvanja optimalne površine glomerulskih kapilara.

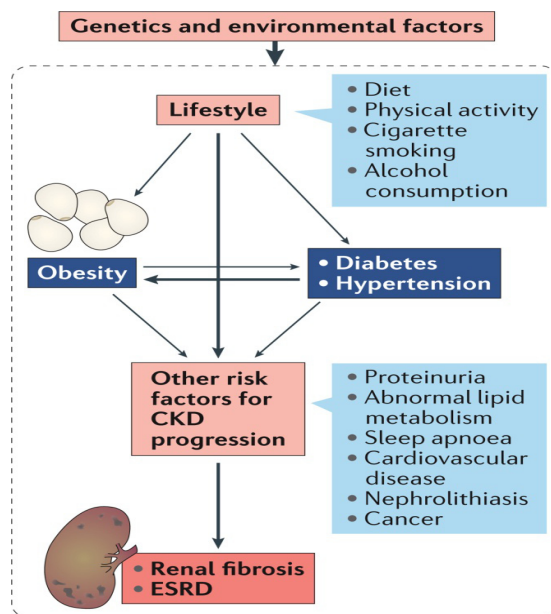
Tipična klinička odlika GUG je srednja do masivna proteinurija bez smanjivanja koncentracije albumina u serumu, odnosno bez razvoja nefrotskog sindroma. Ova kli-

nička odlika je važna u diferencijalnoj dijagnozi GUG od primarne FSGS, kod koje je masivna proteinurija praćena razvojem kompletnog nefrotskog sindroma (19). Razlog izostanka kompletnog nefrotskog sindroma u gojaznih bolesnika sa GUG-om je nepoznat, a spekuliraju se da može da bude u različitoj tubulskoj reapsorpciji filtriranih proteina i veoma sporom povećanju izlučivanja proteina urinom. Iako je progresija GUG-a ka TBI sporija nego kod primarne FSGS, 10–33% gojaznih bolesnika ipak završi na dijalizi ukoliko se ne primene terapijske mere (20, 21). Klinički najznačajniju ulogu u progresiji HBI igra redukcija mase nefrona koja, iako relativna, postoji u gojaznih bolesnika. Sa druge strane, gojaznost može dodatno ubrzati progresiju hroničnih bubrežnih bolesti imajući u vidu pretpostavljene patogenetske mehanizme (Shema 3).

Na Shemi 3 je prikazan uticaj načina života na progresiju hronične bubrežne bolesti. Faktori načina života, kao što su loša ishrana, fizička neaktivnost, pušenje i konzumacija alkohola, povezani su sa prekomernom težinom, dijabetesom i hipertenzijom koji sami po sebi već predstavljaju povećan rizik za razvoj bubrežne slabosti. Dalji faktori rizika, kao što su *sleep apnoea* i kardiovaskularne bolesti, povećavaju rizik za ubranu progresiju hronične bubrežne bolesti do TBS. Genetski i faktori okoline dodatno imaju uticaj na tu progresiju (17).

Već je napomenuto da su određeni autori pokazali da redukcija telesne težine u gojaznih osoba smanjuje proteinuriju i usporava progresiju hronične bubrežne slabosti u bolesnika sa hroničnim proteinuričnim nefropatijama (13).

Shema 3. Uticaj načina života i genetskih faktora na progresiju hronične bubrežne bolesti (17)



D. Terapija gojaznošću uslovljene glomerulopatije

RAAS blokada i smanjenje telesne težine bilo dijetom ili barijatrijskom hirurgijom su najviše ispitivane antiproteinurične mere u bolesnika sa GUG-om.

D.1. RAAS blokada. Kao i u drugim hroničnim proteinuričnim nefropatijama, značajno smanjenje proteinurije u gojaznih osoba blokadom RAAS sistemom ima renoprotektivno dejstvo. RAAS blokada je u više retrospektivnih studija dovela kod gojaznih osoba sa proteinurijom ili sa biopsijom dokazanim GUG-om do smanjenja proteinurije za 30–80% od bazalnih vrednosti (2, 19, 20, 21). A u post hoc analizi REIN studije je pokazano da je antiproteinurični efekat ramiprila bio značajno veći u gojaznih osoba nego kod onih sa normalnim BMI (22), što navodi na zaključak da su gojazne osobe osetljivije na renoprotektivno dejstvo RAAS blokade nego normalno uhranjene osobe. Na pitanje koji delovi RAAS blokade efikasnije smanjuju proteinuriju u gojaznih osoba Morales i sar. (23) su ukazali da su efikasniji antagonisti aldosterona od ACE inhibitora.

D.2. *Smanjenje telesne težine dijetom.* Brojne randomizovane-kontrol (RCT), kao i ne-randomizovane prospektivne studije, sa ili bez uključivanja osoba sa dijabetesom su ispitivale uticaj niskokaloričnih dijeta sa ili bez uključivanja kontrolisane fizičke aktivnosti na smanjenje proteinurije u gojaznih osoba i većina njih je potvrdila radnu hipotezu (13, 24, 25). Međutim, postojale su i značajne razlike između studija u komplijantnosti bolesnika, dužini trajanja, kao i tipu dijetete. Najznačajnije je što je u većini studija veća redukcija telesne težine bila povezana i sa značajnijim padom proteinurije. Tako je u studiji Moralesa i sar. (13) pokazano da je gubitak telesne težine za 4% doveo do smanjenja proteinurije za 30% posle 5 meseci hipokalorične ishrane, a kod onih koji su smanjili telesnu težinu za više od 6 do 10% proteinurija je bila niža za više od 60 do 70% u poređenju sa bazalnim vrednostima.

Uticaj smanjenja telesne težine farmakološkim sredstvima na proteinuriju nije detaljnije ispitivana kao što je ispitivano sa dijetama, ali je studija Tonga i sar. (26) pokazala da je terapija orlistatom bez hipokalorične dijetete u trajanju od 6 meseci dovela do smanjenja albuminurije i poboljšanja insulinske rezistencije.

D.3. Smanjenje telesne težine oprecijom. U opštoj populaciji barijatrična hirurgija je postala standardna efikasna metoda u smanjivanju telesne težine za 50–60% kod ekstremno gojaznih bolesnika, što doprinosi i smanjenju morbiditeta i mortaliteta. Može se pretpostaviti da će se to smanjenje težine reperkutovati kako na smanjenje proteinurije tako i na poboljšanje JGF, što je i pokazano u pojedinim novijim studijama (27, 28). Potrebno je napomenuti da je kod ekstremno gojaznih bolesnika sa HOB barijatrična hirurgija praćena i sa više komplikacija (nefrolitijazom, oksaltnom nefropatijom, akutnom bubrežnom slabošću i posebno gubitkom gustine kosti), ali da učestalost ne prelazi 10% (29, 30, 31).

U poslednjih godinu dana se sve više govori i o SGLT2 inhibitorima u lečenju dijabetesa, koji ne samo da redukuju telesnu težinu već dovode i do smanjene hiperfiltracije kroz glomerule inhibicijom glomerulsko-tubulske povratne sprege. Inhibicijom SGLT2 receptora u proksimalnim tubulima se smanjuje resorpcija glukoze i natrijuma. To dovodi do njihove povećane isporuke distalnim tubulima. To ima za posledicu smanjenje aktivnosti RAAS i smanjenje hiperfiltracije (32, 33).

LITERATURA

1. World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2000. WHO Technical Report Series 894.
2. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498–1509.
3. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin Lj. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Intern* 2008; 73:19–33.
4. Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, Yokoo T. The Renal Pathology of Obesity. *Kidney Int Reports* 2017; 2: 251–260.
5. Fox C, Massaro J, Hoffmann U et. al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments association with metabolic risk factors in the framingham heart study. *Circulation* 2007;116: 39–48.
6. Young J, Hwang Sh, Sarnak M et. al. Association of visceral and subcutaneous adiposity with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1786–1791.
7. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, Senmaru T, Hamaguchi M, Asano M. Metabolically healthy obesity and risk of Incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 578–583.
8. Turek N, Ricardo A, Las J. Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of CKD: Review of the evidence. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60 (5): 823–833.
9. Nyengaard J, Bendtsen T. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992; 232: 194–201.
10. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G et. al. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. *Clin J Am Soc* 2012; *Nephrol* 7: 735–774.
11. Gonzales E, Gutirez E, Morales E, Hernandez E, Andres A, Bellorafael I. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney *Kidney Inter* 2005; 68: 263–270.
12. Bonnet F, Deprele C, Sassoles A, Moullin Ph, Alamartine E, Berthrazen 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: 720–727.
13. Morales E, Valero A, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319–327.

14. Hodgin J, Bitzer M, Wickman L et. al. Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *J Am Soc Nephrol* 2011; 26: 2901-2903.
15. Spoto B, Mattace-Raso F, Sijbrands E et. al. The fat mass and obesity-associated gene (FTO) predicts mortality in chronic kidney disease of various severity. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 [Suppl 4]: iv58–iv62.
16. Bomback S, Derebail K, Shoham A, et. al. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia, and kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 609–616.
17. Câmara N Iseki K, Krammer H, Liu ZH, Sharma K. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 181–190.
18. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Hosoya T. Obesity-related glomerulopathy and the nephron complement. *Nephrol Dialysis Transplant* 2013; 28: iv108–iv113.
19. Praga M, Morales E, Herrero JC, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R, Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 52–58.
20. Praga M, Hernández E, Morales E et.al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2001; 16: 1790–1798.
21. Tsuboi, N. Koike K., Hirano K. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin. Exp. Nephrol* 2013; 17: 379–385.
22. Mallamaci, F. Ruggenenti P, Perna A, Leonardis D, Tripepi R, Tripepi G et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol* 2011; 22: 1122–1128.
23. Morales E, Huerta A, Gutiérrez E, Solís E.G, Segura J, Praga M. The antiproteinuric effect of the blockage of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in obese patients. Which treatment option is the most effective? *Nefrologia* 2009; 29: 421–429.
24. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M et.al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int. J. Obes.* 2005; 29: 1115–1120.
25. Straznicky, N. Grima T, Lambert A, et al. Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals. *J. Hypertens.* 2011; 29: 553–564.
26. Tong C, Lee S, Sea M et.al. The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2428– 2435.
27. Amor A, Jiménez A, Moizé V et.al. Weight loss independently predicts urinary albumin excretion normalization in morbidly obese type 2 diabetic patients undergoing bariatric surgery. *Surg Endosc* 2013; 27: 2046–205.
28. Heneghan M, Cetin D, Navaneethan D et al. Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9: 7–14.
29. Turgeon A, Perez S, Mondestin M et al. The impact of renal function on outcomes of bariatric surgery. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 885–894.
30. Neff J, Frankel H, Tam W, Sadlier M., Godson C, le Roux W. The effect of bariatric surgery on renal function and disease: a focus on outcomes and inflammation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (Suppl. 4): iv73–iv82.

31. Brzozowska MM, Sainsbury A, Eisman JA, Baldock PA, Center JR. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. *Obes Rev* 2013; 14: 52–67.
32. Cherney D, Perkins B, Soleymaniou N et al. The renal hemodynamic effects of SGLT2 inhibitors in patients with type 1 diabetes. *Circulation* 2014; 129 (5): 587-597.
33. Wanner Ch, Inzucchi S, Lachin J et.al. Empaglifozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334.