

**S3 Table- Pleiotropy assessment and risk increase of obesity-related factors on RCC provided by sensitivity tests.**

| Phenotype                | n SNP | P <sub>SNP-Heterogeneity</sub> | MR-PRESSO approach                 |              |                           | Weighed median approach |      |      |                     | MR-Egger test       |                     |                     |      |      |      |       |                    |
|--------------------------|-------|--------------------------------|------------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------------|------|------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------|------|------|-------|--------------------|
|                          |       |                                | P <sub>Horizontal pleiotropy</sub> | Outlier SNPs | P <sub>Outlier bias</sub> | OR                      | LCI  | UCI  | P                   | Intercept           | LCI                 | UCI                 | P    | OR   | LCI  | UCI   | P                  |
| Body mass index          | 709   | 9x10 <sup>-6</sup>             | <1x10 <sup>-4</sup>                | -            | -                         | 1,75                    | 1,50 | 2,03 | 1x10 <sup>-12</sup> | -3x10 <sup>-3</sup> | -0,01               | 8x10 <sup>-4</sup>  | 0,12 | 1,99 | 1,49 | 2,65  | 3x10 <sup>-6</sup> |
| Waist to hip ratio       | 355   | 1x10 <sup>-18</sup>            | <1x10 <sup>-4</sup>                | -            | -                         | 1,45                    | 1,14 | 1,86 | 3x10 <sup>-3</sup>  | -1x10 <sup>-3</sup> | -0,01               | 0,01                | 0,68 | 1,97 | 0,93 | 4,19  | 0,08               |
| Body fat %               | 398   | 1x10 <sup>-5</sup>             | <1x10 <sup>-4</sup>                | -            | -                         | 1,63                    | 1,31 | 2,03 | 1x10 <sup>-5</sup>  | 3x10 <sup>-3</sup>  | -3x10 <sup>-3</sup> | 0,01                | 0,33 | 1,41 | 0,75 | 2,66  | 0,29               |
| Systolic blood pressure  | 199   | 2x10 <sup>-8</sup>             | <1x10 <sup>-4</sup>                | -            | -                         | 1,09                    | 0,86 | 1,37 | 0,50                | 5x10 <sup>-3</sup>  | -0,01               | 0,01                | 0,36 | 0,75 | 0,34 | 1,66  | 0,48               |
| Diastolic blood pressure | 233   | 4x10 <sup>-10</sup>            | <1x10 <sup>-4</sup>                | -            | -                         | 1,30                    | 1,05 | 1,60 | 0,02                | 2x10 <sup>-3</sup>  | -0,01               | 0,01                | 0,63 | 1,14 | 0,49 | 2,64  | 0,76               |
| Pulse pressure           | 260   | 2x10 <sup>-9</sup>             | <1x10 <sup>-4</sup>                | -            | -                         | 0,81                    | 0,66 | 1,00 | 0,05                | 3x10 <sup>-5</sup>  | -4x10 <sup>-3</sup> | 0,01                | 0,39 | 0,64 | 0,38 | 1,06  | 0,08               |
| High density cholesterol | 69    | 1x10 <sup>-4</sup>             | 3x10 <sup>-4</sup>                 | -            | -                         | 1,11                    | 0,96 | 1,28 | 0,15                | -0,01               | -0,02               | -2x10 <sup>-3</sup> | 0,02 | 1,20 | 0,98 | 1,46  | 0,07               |
| Low density cholesterol  | 52    | 6x10 <sup>-4</sup>             | 6x10 <sup>-4</sup>                 | -            | -                         | 0,87                    | 0,74 | 1,02 | 0,09                | 3x10 <sup>-3</sup>  | -0,01               | 0,01                | 0,49 | 0,94 | 0,76 | 1,16  | 0,54               |
| Total cholesterol        | 70    | 4x10 <sup>-4</sup>             | 6x10 <sup>-4</sup>                 | -            | -                         | 0,93                    | 0,80 | 1,09 | 0,39                | 0,01                | -3x10 <sup>-3</sup> | 0,02                | 0,19 | 0,91 | 0,72 | 1,15  | 0,43               |
| Triglycerides            | 41    | 0,08                           | 0,07                               | -            | -                         | 0,89                    | 0,74 | 1,08 | 0,24                | 0,01                | -3x10 <sup>-3</sup> | 0,02                | 0,16 | 0,86 | 0,68 | 1,10  | 0,22               |
| Type 2 Diabetes          | 39    | 0,01                           | 0,01                               | -            | -                         | 0,94                    | 0,86 | 1,03 | 0,20                | 0,01                | -0,01               | 0,02                | 0,38 | 0,93 | 0,77 | 1,13  | 0,45               |
| Fasting glucose          | 37    | 0,02                           | 0,02                               | -            | -                         | 0,98                    | 0,72 | 1,34 | 0,92                | -0,01               | -0,02               | 2x10 <sup>-3</sup>  | 0,10 | 1,23 | 0,75 | 1,99  | 0,40               |
| Fasting insulin          | 17    | 0,17                           | 0,16                               | -            | -                         | 1,79                    | 1,08 | 2,97 | 0,02                | 2x10 <sup>-3</sup>  | -0,05               | 0,05                | 0,92 | 2,14 | 0,13 | 36,58 | 0,58               |

n SNPs: Number of SNPs. P<sub>SNP-Heterogeneity</sub>: Heterogeneity P value between instrumental SNP causal estimates ( $\beta_{GD}/\beta_{GE}$ ) from genetic effects in Table S1. OR: Odds ratio. LCI: Lower confidence interval. UCI: Upper confidence interval. P: P value.