

## EDITORIAL

# OBESIDAD Y ENFERMEDAD RENAL: CONSECUENCIAS OCULTAS DE LA EPIDEMIA

## *OBESITY AND KIDNEY DISEASE: HIDDEN CONSEQUENCES OF THE EPIDEMIC*

Csaba P. Kovesdy<sup>(1-2)</sup>, Susan Furth<sup>(3)</sup>, Carmine Zoccali<sup>(4)</sup>  
En nombre del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón (\*)

1) Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, Estados Unidos

2) Nephrology Section, Memphis VA Medical Center, Memphis, TN, Estados Unidos

3) Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, Estados Unidos

4) CNR - IFC Clinical Epidemiology and Pathophysiology of Renal Diseases and Hypertension, Reggio Calabria, Italia

(\*) Miembros del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón: Philip Kam Tao Li, Guillermo García-García, Mohammed Benganem-Gharbi, Rik Bollaert, Sophie Dupuis, Timur Erk, Kamyar Kalantar-Zadeh, Csaba Kovesdy, Charlotte Osafo, Miguel C. Riella, Elena Zakharova.

Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (1): 1-12

### RESUMEN

La obesidad se ha convertido en una epidemia mundial, y se ha proyectado que su prevalencia se incrementará en un 40% en la próxima década. Esta creciente prevalencia supone implicaciones tanto para el riesgo de desarrollo de diabetes y enfermedades cardiovasculares como para el desarrollo de Enfermedad Renal Crónica. Un elevado índice de masa corporal es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de Enfermedad Renal Crónica. En individuos afectados por la obesidad, tiene lugar una hiperfiltración compensatoria necesaria para alcanzar la alta demanda metabólica secundaria al aumento del peso corporal. El incremento de la presión intraglomerular puede generar daño renal y elevar el riesgo de desarrollar Enfermedad Renal Crónica a largo plazo. La incidencia de glomerulopatía asociada a obesidad se ha incrementado 10 veces en los últimos años. Así mismo se ha demostrado que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de nefrolitiasis y un número de

neoplasias, incluyendo cáncer renal. Este año, el Día Mundial del Riñón promueve la educación acerca de las consecuencias nocivas de la obesidad y su asociación con la enfermedad renal, abogando por un estilo de vida saludable y la implementación de políticas públicas de salud que promuevan medidas preventivas alcanzables.

**PALABRAS CLAVE:** obesidad; enfermedad renal crónica; nefrolitiasis; cáncer renal; prevención

### ABSTRACT

Obesity has become a worldwide epidemic, and its prevalence has been projected to grow by 40% in the next decade. This increasing prevalence has implications for the risk of diabetes, cardiovascular disease and also for Chronic Kidney Disease. A high body mass index is one of the strongest risk factors for new-onset Chronic Kidney Disease. In individuals affected by obesity, a compensatory hyperfiltration occurs

to meet the heightened metabolic demands of the increased body weight. The increase in intraglomerular pressure can damage the kidneys and raise the risk of developing Chronic Kidney Disease in the long-term. The incidence of obesity-related glomerulopathy has increased ten-fold in recent years. Obesity has also been shown to be a risk factor for nephrolithiasis, and for a number of malignancies including kidney cancer. This year the World Kidney Day promotes education on the harmful consequences of obesity and its association with kidney disease, advocating healthy lifestyle and health policy measures that makes preventive behaviors an affordable option.

**KEYWORDS:** obesity; chronic kidney disease; nephrolithiasis; renal cancer; prevention

## INTRODUCCIÓN

En el año 2014, más de 600 millones de adultos mayores de 18 años en todo el mundo, sufrían de obesidad. La obesidad es factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad renal. Incrementa el riesgo de desarrollar los principales factores de riesgo de la Enfermedad Renal Crónica (ERC), como son la diabetes y la hipertensión, y tiene un impacto directo en el desarrollo de ERC y enfermedad renal crónica terminal (ERCT). En individuos afectados por la obesidad, se produce un mecanismo de hiperfiltración probablemente compensatorio, para satisfacer la alta demanda metabólica asociada al aumento del peso corporal. El aumento de la presión intraglomerular puede generar una lesión renal estructural e incrementar el riesgo de desarrollar ERC a largo plazo.

La buena noticia es que tanto la obesidad, como la ERC asociada, son en gran medida prevenibles. La educación y la concientización de los riesgos que genera la obesidad y la adopción de un estilo de vida saludable que incluya dieta adecuada y ejercicio, pueden ayudar a prevenir dramáticamente la obesidad y el daño renal. El presente artículo revisa la asociación de obesidad y enfermedad renal en ocasión del Día Mundial del Riñón 2017.

## Epidemiología de la obesidad en niños y adultos

En las últimas tres décadas, la prevalencia de adultos con sobrepeso y obesidad (IMC  $\geq 25$

kg/m<sup>2</sup>) se ha incrementado sustancialmente en todo el mundo<sup>1</sup>. En los Estados Unidos la prevalencia de obesidad ajustada por edad entre 2013-2014 fue de 35% en hombres y de 40.4% en mujeres<sup>2</sup>. El problema de la obesidad también afecta a los niños. En Estados Unidos entre 2011-2014, la prevalencia de obesidad fue de 17% y de obesidad extrema 5.8%, en niños de 2 a 19 años. El aumento en su prevalencia es una preocupación mundial<sup>3-4</sup>, ya que se prevé un aumento global de un 40% en la próxima década. Los países de bajos y medianos ingresos han mostrado evidencia de la transición nutricional, pasando del peso normal al sobrepeso y obesidad, como sucedió hace algunas décadas en partes de Europa y Estados Unidos<sup>5</sup>. Esta prevalencia creciente tiene implicaciones tanto para las enfermedades cardiovasculares como para la ERC, siendo el alto índice de masa corporal (IMC) uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de ERC<sup>6-7</sup>.

La mayoría de definiciones de obesidad están basadas en el IMC (peso [kilogramos] dividido por el cuadrado de la altura [metros]). Un IMC entre 18.5 y 25 kg/m<sup>2</sup> es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como peso normal, entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> como sobrepeso, y un IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup> como obesidad. A pesar de que el IMC es fácil de calcular, sólo nos proporciona una pobre estimación de la distribución de la grasa corporal, ya que individuos musculosos o aquellos con más tejido grasa subcutáneo, pueden tener un IMC tan alto como aquellos individuos con mayor masa grasa intra-abdominal (visceral). Este último tipo de IMC elevado está asociado a un riesgo sustancialmente mayor de desarrollar enfermedad metabólica y cardiovascular. Los parámetros alternativos para medir de forma más precisa la grasa visceral, incluyen la circunferencia de la cintura (CC) y el índice cintura/cadera (ICC)  $>102$  cm y 0.9, respectivamente para hombres, y  $>88$  cm y  $>0.8$  para mujeres. El ICC ha demostrado ser superior al IMC para la correcta clasificación de la obesidad en ERC.

## Asociación de obesidad con ERC y otras complicaciones renales

Numerosos estudios poblacionales han demostrado asociación entre obesidad y el desarrollo y progresión de ERC (Tabla 1).

Un IMC mayor se asocia con la presencia<sup>8</sup>

**Tabla 1.** Estudios que evalúan la asociación de obesidad con diversos resultados de ERC

Estudio	Pacientes	Exposición	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Estudio "Prevención de Enfermedad Renal Terminal y Enfermedad Vascul ar" (PREVEND) <sup>8</sup>	7,676 individuos holandeses sin diabetes	IMC elevado (Sobrepeso y obesidad*), y distribución obesidad central (índice cintura-cadera)	- Presencia de albuminuria 30-300 mg/24h - TGF elevada y disminuida	- Obesidad+ obesidad central: mayor riesgo de albuminuria - Obesidad +/- obesidad central : mayor riesgo de TFG elevada - Obesidad central +/- obesidad asociada con disminución del filtrado glomerular	Análisis transversal
Estudio multinacional en pacientes hipertensos ambulatorios <sup>20</sup>	20,828 pacientes de 26 países	IMC y circunferencia de cintura	Prevalencia de albuminuria por tira reactiva	Mayor circunferencia de cintura asociada a albuminuria, independiente del IMC	Análisis transversal
Cohorte "Framingham Tomografía Computarizada Multi-corte" (MDCT) <sup>22</sup>	3,099 individuos	Tejido adiposo visceral (TAV) y tejido adiposo subcutáneo (TAS)	Prevalencia de RA CU >25 mg/g en mujeres y >17 mg/g en hombres	TAV asociado con albuminuria en hombres, pero no en mujeres	Análisis transversal
Estudio "Desarrollo de Riesgo Arterial Coronario en Adultos Jóvenes" (CARDIA) <sup>11</sup>	2,354 individuos habitantes de una comunidad entre 28 y 40 años con función renal normal	- Obesidad (IMC >30 kg/m <sup>2</sup> ) - Dieta y factores relacionados con el estilo de vida	Inciden cia de microalbuminuria	Obesidad (OR 1.9) y dieta no saludable (OR 2.0) asociadas con aparición de microalbuminuria	Bajo número de eventos
Programa de detección y seguimiento de hipertensión <sup>10</sup>	5,897 adultos hipertensos	Sobrepeso y obesidad por IMC* contra IMC normal	Inciden cia de ERC Proteinuria 1+ o mayor en examen general de orina y/o una TGF <sub>e</sub> <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Tanto el sobrepeso (OR 1.21) como la obesidad (OR 1.40) se asociaron con aparición de ERC	Resultados sin cambios después de excluir a los pacientes diabéticos
Estudio Framingham Offspring <sup>9</sup>	2,676 individuos sin ERC estadio 3	IMC elevado vs normal*	- Inciden cia, ERC estadio 3 - Inciden cia de proteinuria	- Mayor IMC asociado con mayor probabilidad de aparición de proteinuria	Predominantemente pacientes de raza blanca; limitación geográfica
Physicians' Health Study <sup>13</sup>	11,104 hombres inicialmente sanos en Estados Unidos	- IMC en quintiles	- Aumento del IMC con el tiempo (vs IMC estable)	Inciden cia TGF <sub>e</sub> <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> - Tanto un mayor IMC basal como el incremento del IMC con el tiempo, se asociaron a mayor riesgo de desarrollar ERC	Exclusivamente hombres
Cohorte de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos <sup>14</sup>	3,376,187 veteranos estadounidenses con TFG basal ≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Categorías de IMC de <20 a >50 kg/m <sup>2</sup>	Rápido deterioro de la función renal (descenso negativo >5 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> en la TFG)	IMC >30 kg/m <sup>2</sup> asociado con una rápida pérdida de la función renal	Asociaciones más acentuadas en personas mayores

Estudio	Pacientes	Exposición	Resultados	Conclusiones	Comentarios
Estudio nacional basado en la población de Suecia <sup>12</sup>	926 Suecos con ERC moderada/avanzada en comparado con 998 controles	IMC $\geq 25$ contra $< 25$ kg/m <sup>2</sup>	ERC vs no ERC	Mayor IMC asociado con 3 veces más riesgo de desarrollar ERC	- Mayor riesgo en diabéticos, pero aún significativo en no diabéticos - Análisis transversal
Estudio poblacional a nivel nacional en Israel <sup>17</sup>	1,194,704 hombres y mujeres adolescentes evaluados para el servicio militar	IMC elevado (sobrepeso y obesidad) vs IMC normal*	Incidencia ERCT	Tanto el sobrepeso (HR 3.0) como la obesidad (HR 6.89) se asociaron con mayor riesgo de ERCT	Fuerte asociación para ERCT secundaria a diabetes, pero también significativa para ERCT no diabética
Estudio de salud Nord-Trøndelag (HUNT-1) <sup>15</sup>	74,986 adultos Noruegos	Categorías de IMC*	Incidencia de ERCT o muerte de causa renal	IMC $> 30$ kg/m <sup>2</sup> asociado con peores resultados	Asociación no observada en individuos con TA $< 120/80$ mmHg
Estudio de detección en la comunidad de Okinawa, Japón <sup>16</sup>	100,753 individuos mayores de 20 años	IMC en cuartiles	Incidencia de ERCT	Mayor IMC se asoció con mayor riesgo de desarrollo de ERCT en hombres más no en mujeres	IMC promedio más bajo en Japón comparado con otros países occidentales
Cohorte de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos <sup>19</sup>	453,946 veteranos estadounidenses con TFGe basal $< 60$ ml/min por 1.73 m <sup>2</sup>	Categorías de IMC de $< 20$ a $> 50$ kg/m <sup>2</sup>	- Incidencia de ERCT - Duplicación de creatinina sérica - Descenso de la TGFGe	Obesidad moderada y severa asociada con peores resultados renales	Asociaciones presentes pero débiles en pacientes con ERC avanzada
Kaiser Permanente California del Norte <sup>18</sup>	320,252 adultos con y sin ERC basal	Sobrepeso, clase I, II y obesidad extrema; contra IMC normal*	Incidencia de ERCT	Riesgo lineal elevado de ERCT asociado a IMC elevado	Asociación presente aún después del ajuste para DM, hipertensión y ERC basal
Estudio Razones de las Diferencias Geográficas y Raciales en el Evento Cerebrovascular (REGARDS) <sup>21</sup>	30,239 individuos	IMC o circunferencia de cintura elevados	Incidencia de ERCT	El IMC por arriba de lo normal no se asoció con ERCT después del ajuste por circunferencia de cintura Mayor circunferencia de cintura asociada con ERCT	La asociación entre la circunferencia de la cintura y la ERCT fue significativa tras el ajuste de las comorbilidades, TFGe y grado de proteinuria basales

\*Peso Normal: IMC 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>. Sobrepeso: IMC 25.0 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>. Obesidad clase I: IMC 30.0 a 34.9 kg/m<sup>2</sup>. Obesidad clase II: IMC 35.0 a 39.9 kg/m<sup>2</sup>. Obesidad clase III: IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>. IMC, índice de masa corporal. ERC, enfermedad renal crónica. DM, diabetes mellitus. TFGe, Tasa de Filtrado Glomerular estimada. ERCT, enfermedad renal crónica terminal. HR, cociente de riesgo. OR, razón de momios. RACU, razón albúmina/creatinina urinaria

y desarrollo<sup>9-11</sup> de proteinuria en individuos sin enfermedad renal. Además en numerosos estudios con gran población de pacientes, un mayor IMC parece asociarse con la presencia<sup>8,12</sup> y desarrollo de una menor TFG<sup>9-10,13</sup>, con una mayor

pérdida de la TFG estimada con el tiempo<sup>14</sup>, y con aumento en la incidencia de ERCT<sup>15-18</sup>. Un IMC mayor, con obesidad Clase II en adelante, se ha asociado con una progresión más rápida de la ERC en pacientes con ERC preexistente<sup>19</sup>.

Los pocos estudios que han evaluado la relación entre la obesidad abdominal usando ICC o CC con la ERC, describen una asociación entre mayor circunferencia abdominal y albuminuria<sup>20</sup>, disminución de la TFG<sup>8</sup> o incidencia de ERCT<sup>21</sup>, independientemente del nivel del IMC.

Una mayor cantidad de tejido adiposo visceral medido por tomografía computarizada se ha asociado con una mayor prevalencia de albuminuria en hombres<sup>22</sup>. La asociación entre obesidad abdominal y pobres resultados clínicos renales, independientes del IMC, se ha descrito también en relación a mortalidad en pacientes con ERCT<sup>23</sup> y trasplante renal<sup>24</sup>, lo que sugiere un papel directo de la grasa visceral en ello. En general, la asociación entre obesidad y los pobres resultados clínicos renales, persiste aún después de ajustarse a posibles mediadores de sus efectos cardiovascular y metabólicos, como las cifras de tensión arterial elevadas y diabetes mellitus, lo que sugiere que la obesidad puede afectar en parte la función renal a través de mecanismos no relacionados con estas complicaciones.

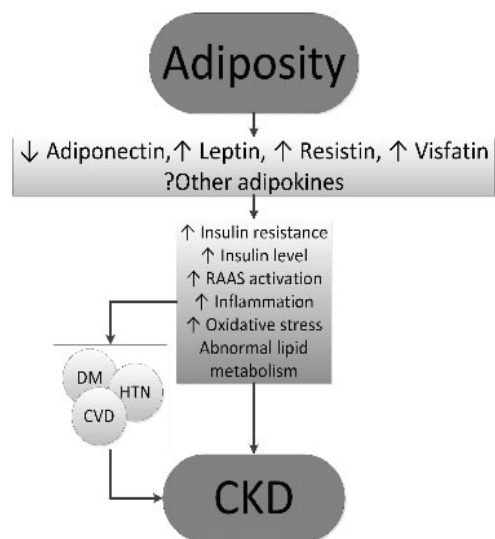
Los efectos nocivos de la obesidad se extienden a otras patologías, como el desarrollo de nefrolitiasis y neoplasias renales malignas. Un alto IMC se asocia con un aumento en la prevalencia<sup>25</sup> e incidencia<sup>26-27</sup> de nefrolitiasis; además, la ganancia de peso corporal a través del tiempo y un mayor índice CC basal, se han asociado con una mayor incidencia de nefrolitiasis<sup>27</sup>. La obesidad se asocia también con algunos tipos de neoplasias malignas, particularmente cáncer renal. En un estudio poblacional del Reino Unido, que incluyó 5.24 millones de individuos, el incremento en el IMC de 5 kg/m<sup>2</sup> se asoció con un riesgo mayor del 25% de desarrollo de cáncer renal, atribuyendo el 10% de todos los cánceres renales al exceso de peso<sup>28</sup>. Otro estudio que analizó la carga global de obesidad en la aparición de neoplasias, estimó que un 17% y 26% de todos los cánceres renales en hombres y mujeres, respectivamente, fueron atribuibles al exceso de peso<sup>29</sup>. La asociación entre obesidad y cáncer renal fue consistente tanto en hombres como en mujeres, y entre poblaciones de diferentes partes del mundo, en un metaanálisis que incluyó datos de 221 estudios, de los cuales 17 evaluaron neoplasias renales<sup>30</sup>. Entre las neoplasias evaluadas en este último estudio, el cáncer renal tuvo el tercer lugar de riesgo más alto asociado con obesidad (riesgo relativo por cada 5 kg/m<sup>2</sup> de

IMC de incremento: 1.24, IC 95% 1.20-1.28, p<0.0001)<sup>30</sup>.

### Mecanismos de acción subyacentes a los efectos renales de la obesidad

La obesidad resulta en una amplia gama de anomalías metabólicas complejas que influyen en las diversas patologías que afectan los riñones. El mecanismo exacto a través del cual la obesidad puede empeorar o generar ERC es aún poco claro. El hecho de que la mayoría de los individuos obesos nunca desarrollen ERC, y que se clasifique hasta un 25% de la población obesa como “metabólicamente saludable”, sugiere que el aumento de peso por sí solo no es suficiente para inducir daño renal<sup>31</sup>. Algunas de las consecuencias renales deletéreas de la obesidad pueden estar mediadas por ciertas condiciones comórbidas asociadas como la diabetes mellitus e hipertensión; sin embargo, existen también efectos de la propia adiposidad que pueden impactar directamente sobre los riñones, inducidas por la actividad endócrina del tejido graso mediante la producción, entre otros, de adiponectina<sup>32</sup>, leptina<sup>33</sup> y resistina<sup>34</sup> (**Fig. 1**). Estos incluyen el desarrollo de inflamación<sup>35</sup>, estrés oxidativo<sup>36</sup>, metabolismo lipídico anormal<sup>37</sup>, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>38</sup>, incremento de la producción de insulina y mayor resistencia a la insulina<sup>39-40</sup>.

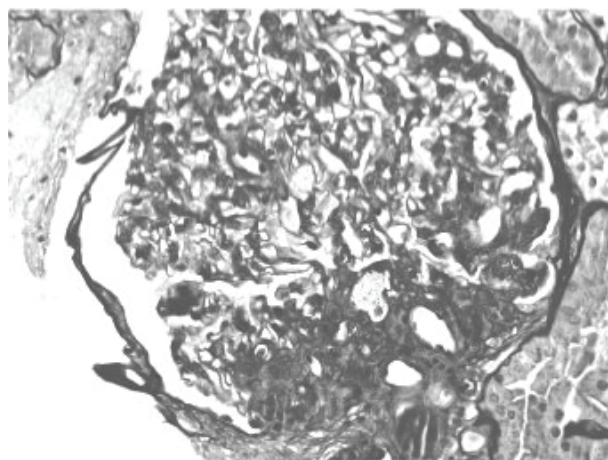
**Figura 1.** Mecanismos por los cuales la obesidad causa el daño renal



Estos diversos efectos dan lugar a cambios patológicos específicos a nivel renal<sup>41</sup>, lo que podría explicar el riesgo elevado de ERC mostrado

por algunos estudios observacionales, que incluyen la acumulación ectópica de lípidos<sup>42</sup>, y aumento de los depósitos grasos en el seno renal<sup>43-44</sup>, el desarrollo de hipertensión glomerular e incremento de la permeabilidad glomerular generada por un estado de hiperfiltración, el cual se asocia al daño en la barrera de filtración glomerular<sup>45</sup>, y finalmente, el desarrollo de glomerulomegalia<sup>46</sup> y glomeruloesclerosis focal y segmentaria<sup>41</sup> (**Fig. 2**).

**Figura 2.** Glomeruloesclerosis focal y segmentaria perihiliar relacionada a obesidad en un marco de glomerulomegalia. Tinción con ácido peryódico de Schiff, Aumento original 400x.



Cortesía del Dr. Patrick D. Walker, MD; Arkana Laboratories, Little Rock, AR

La incidencia de la llamada glomerulopatía asociada a obesidad (ORG, por sus siglas en inglés) se ha incrementado hasta 10 veces en el período comprendido de 1986 y el año 2000<sup>41</sup>. Es importante destacar que la ORG en ocasiones se presenta en conjunto con otros procesos fisiopatológicos propios de otras patologías o de la edad avanzada, perpetuando la generación de mayor lesión renal en pacientes con hipertensión<sup>47</sup> o en ancianos<sup>14,39</sup>.

La obesidad se asocia también con una serie de factores de riesgo que contribuyen a la alta incidencia y prevalencia de nefrolitiasis. Un mayor peso corporal se asocia con menor pH urinario<sup>48</sup>, aumento de oxalato urinario<sup>49</sup> y mayor excreción urinaria de ácido úrico, sodio y fósforo<sup>50</sup>. Las dietas ricas en proteínas y sodio pueden contribuir a la acidificación de la orina y disminución del citrato urinario, lo que también contribuye al

riesgo de desarrollo de cálculos renales. La resistencia a la insulina, característica de la obesidad, puede predisponer al desarrollo de nefrolitiasis<sup>51</sup> a través del impacto que se genera en el intercambio tubular Na-H<sup>52</sup>, la amoniogénesis<sup>53</sup>, y la generación de un medio ácido<sup>54</sup>. Complicando aún más el panorama, existe el hecho de que algunas terapias de pérdida de peso aumentan aún más el riesgo de desarrollo de cálculos renales. Por ejemplo, la cirugía gástrica puede generar un incremento sustancial en la absorción enteral de oxalato y aumentar el riesgo de nefrolitiasis<sup>55</sup>.

Los mecanismos detrás del mayor riesgo de aparición de neoplasias renales en individuos obesos se encuentran poco claros. La resistencia a la insulina, y consecuentemente la hiperinsulinemia crónica, así como el incremento en la producción de factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 y numerosos efectos humorales secundarios complejos, pueden ejercer efectos estimulantes en el crecimiento de varios tipos de células tumorales<sup>56</sup>. Más recientemente han surgido otras explicaciones adicionales, tales como las funciones endócrinas del tejido adiposo<sup>57</sup>, sus efectos en la inmunidad<sup>58</sup>, y la generación de un estado proinflamatorio con efectos complejos sobre el cáncer.

### **Obesidad en pacientes con enfermedad renal avanzada. La necesidad de un enfoque matizado**

Teniendo en cuenta la evidencia antes mencionada sobre los efectos abrumadoramente deletéreos de la obesidad en varios procesos patológicos, es un contrasentido que la obesidad se asocie a menores tasas de mortalidad en pacientes con ERC<sup>19,61</sup> y ERCT<sup>62-63</sup>. Se han descrito asociaciones “paradójicas” similares en otras poblaciones, como en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva<sup>64</sup>, enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>65</sup>, artritis reumatoide<sup>66</sup>, e incluso en pacientes de edad avanzada<sup>67</sup>. Es posible que el efecto aparentemente protector de un alto IMC sea el resultado de la imperfección del IMC como medida del grado de obesidad, en tanto que no distingue el efecto la adiposidad y de otros tejidos no adiposos (músculo), sobre el IMC. En éste sentido, los estudios que separaron los efectos de una mayor circunferencia de cintura de aquellos con mayor IMC demuestran una reversión en la asociación inversa con mortalidad<sup>23-24</sup>. También se ha demostrado que una

mayor masa muscular explica al menos algunos de los efectos positivos atribuidos al IMC elevado<sup>63,68</sup>. Sin embargo, existe evidencia que sugiere que mayores niveles de adiposidad, especialmente grasa subcutánea (no visceral) se asocian con mejores resultados en pacientes con ERCT<sup>62</sup>. Tales beneficios pueden estar presentes en pacientes que tienen una corta expectativa de vida, como la mayoría de los pacientes con ERCT<sup>69</sup>. De hecho, algunos estudios que han evaluado la asociación del IMC con sobrevida dependiente de tiempo en ERCT, han demostrado un marcado contraste entre los efectos protectores a corto plazo contra los efectos deletéreos a largo plazo de un mayor IMC<sup>70</sup>. Existen algunos beneficios presuntos a corto plazo atribuibles a una mayor masa corporal, especialmente en individuos enfermos. Esto incluye el beneficio de un mejor estado nutricional, típicamente observado en individuos obesos, que provee mejores reservas energético-protéicas frente a una enfermedad aguda, y una mayor masa muscular con mayor capacidad antioxidante<sup>63</sup> y menores niveles plasmáticos circulantes de actina y mayores de gelsolina<sup>71</sup>, que se asocian con mejores resultados. Otras características hipotéticamente benéficas de la obesidad incluyen una mayor estabilidad hemodinámica con mejor respuesta al estrés, y mayor actividad simpática y del sistema renina-angiotensina<sup>72</sup>; mayor producción de adiponectina y receptores solubles del factor de necrosis tumoral alfa<sup>74</sup> por el tejido adiposo, que neutralizan los efectos adversos del factor de necrosis tumoral alfa; mejor unión de endotoxinas circulantes<sup>75</sup> por los niveles más altos de colesterol observados en la obesidad y secuestro de toxinas urémicas por el tejido adiposo<sup>76</sup>.

### **Intervenciones potenciales para el manejo de la obesidad**

La obesidad genera daño renal a través de mecanismos directos tales como la alteración en la síntesis de diversas citosinas en el tejido adiposo con potencial nefrotóxico, así como de forma indirecta al desencadenar la aparición de diabetes e hipertensión, dos condiciones que se encuentran entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de ERC. Tal vez, debido a los beneficios observados en la supervivencia de los pacientes obesos con ERC, la prevalencia de ERCT aumentará tanto en EEUU<sup>77</sup> como en Europa<sup>78</sup>. Las estrategias para controlar la epide-

mia de ERC relacionada a obesidad, y contrarrestar la evolución a ERCT en pacientes obesos, representan una de las tareas más importantes que enfrentan los sistemas y administradores de salud, así como los nefrólogos de hoy en día.

### **La lucha contra la ERC a nivel poblacional**

La mayoría de las asociaciones en el ámbito de la nefrología, incluyendo la International Society of Nephrology (ISN), la International Federation of Kidney Foundations (IFKF), la European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), y otras sociedades nacionales y regionales han lanzado convocatorias destinadas a promover intervenciones de salud pública en las comunidades con el fin de prevenir y tratar la ERC en etapa temprana. En los Estados Unidos se puso en marcha el programa "Healthy People 2020", cuyo objetivo es la promoción y prevención en salud a 10 años, teniendo como meta principal las enfermedades renales y la obesidad. La creación de programas de detección de pacientes obesos, en particular en aquellos con alto riesgo de desarrollar ERC (individuos hipertensos y/o diabético-obesos) y en aquellos que reciben cuidados subóptimos, así como programas de información sobre los riesgos potenciales de desarrollo de ERC al que están expuestos, es el primer paso hacia la generación de intervenciones en salud pública. Es prioritario encontrar evidencia de que las intervenciones actuales para reducción de riesgo de ERC en pacientes obesos son eficaces y reproducibles, con el fin de establecer las metas y los medios para la modificación de estos factores. Se requiere documentar de forma adecuada la información existente que explique el riesgo y los beneficios de las intervenciones de prevención primaria y secundaria en individuos obesos así como la realización de nuevos estudios en esta población, para llenar los vacíos de conocimiento que aún existen. Finalmente, los programas de vigilancia para el monitoreo de los avances en detección de individuos de riesgo y la efectividad de los programas de prevención que se implementan<sup>79</sup> constituyen el tercer elemento fundamental para el establecimiento de planes eficaces de prevención de ERC a nivel poblacional.

En lugares como el Reino Unido se ha implementado un sistema exitoso de vigilancia del ERC<sup>80</sup>. Se lanzó una campaña para difundir y

aplicar las guías K-DOQI de ERC en niveles de atención primaria dentro del Servicio Nacional de Salud. Esto aumentó progresivamente la adopción de éstas guías clínicas, y además gracias a los incentivos específicos otorgados a los médicos generales del Reino Unido para fomentar la detección de ERC, ha conducido a una mejora impresionante en temas de detección y manejo de la ERC, por ejemplo, un mejor control de la hipertensión y un mayor uso de bloqueadores de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina<sup>80</sup>. Este sistema puede servir como una plataforma para mejorar la prevención de la ERC relacionada con la obesidad. Las campañas encaminadas a reducir la carga de obesidad se encuentran en el centro del escenario mundial y están ampliamente recomendadas por la OMS y se espera que éstas ayuden a disminuir la incidencia de complicaciones relacionadas con ella, incluyendo la ERC. Sin embargo, las metas en cuanto a obesidad para pacientes con ERC obesos siguen siendo vagas, en gran parte debido a la escasez de estudios de intervención con alto nivel de evidencia para modificar la obesidad en pacientes con ERC<sup>81</sup>.

### **Prevención de progresión en individuos obesos con ERC**

Los estudios observacionales en individuos obesos metabólicamente sanos muestran que el fenotipo obeso no asociado con anomalías metabólicas per se, predice un mayor riesgo de incidencia de ERC<sup>82</sup>, lo que sugiere que la obesidad por sí misma puede generar disfunción y daño renal, incluso sin diabetes e hipertensión. En los pacientes diabéticos con sobrepeso u obesidad, una intervención en el estilo de vida incluyendo restricción calórica y aumento de la actividad física, en comparación con un seguimiento estándar basado en la educación y soporte para mantener el tratamiento de la diabetes, reducen el riesgo de incidencia de ERC en un 30%, aunque no afecta la incidencia de eventos cardiovasculares<sup>83</sup>. Este efecto protector es debido en parte a la reducción de peso, HbA1c y presión arterial sistólica, no se han observado problemas de seguridad respecto a eventos adversos renales<sup>83</sup>. En un metaanálisis reciente de estudios experimentales en pacientes obesos con ERC, las intervenciones encaminadas a reducir el peso corporal mostraron beneficios en disminución de tensión arterial,

hiperfiltración glomerular y proteinuria<sup>81</sup>. En un análisis post-hoc del estudio REIN se demostró que el efecto nefroprotector de la inhibición de la ECA en pacientes con ERC y proteinuria es mayor en obesos con ERC, pero mínimo en pacientes con ERC e IMC normal o bajo<sup>84</sup>. Cabe destacar que se ha propuesto la cirugía bariátrica para pacientes seleccionados con ERC y ERCT, incluyendo aquellos en diálisis o en lista de espera para trasplante renal<sup>85-87</sup>.

A nivel mundial, estos hallazgos experimentales proporcionan una prueba de la importancia que tienen algunas intervenciones como la reducción de peso y el uso de inhibidores de la ECA en el tratamiento de la ERC en los pacientes obesos. Los estudios demuestran una mayor supervivencia en los pacientes con ERC y mayor IMC, sin embargo, aún deben ser explicados<sup>88</sup>. Estos hallazgos limitan nuestra capacidad para hacer fuertes recomendaciones acerca de la utilidad y seguridad de la reducción del peso en individuos con estadios avanzados de ERC. Las recomendaciones de estilo de vida para reducción del peso en personas obesas con riesgo de ERC y ERC en estadios tempranos parecen justificables, particularmente aquellas para el control de la diabetes y la hipertensión. Dado que el efecto independiente que tiene el control de la obesidad en la incidencia y progresión a ERC es difícil de separar de los efectos de la hipertensión y la diabetes tipo 2, la recomendación de pérdida de peso en la minoría de pacientes obesos no hipertensos y metabólicamente sanos continúa siendo injustificada. Estas consideraciones sugieren que debemos seguir cuidadosamente el tratamiento del sobrepeso y obesidad en pacientes con ERC avanzada u otros estados comórbidos, considerando los beneficios esperados y las posibles complicaciones de la pérdida de peso sobre la esperanza de vida de cada paciente en particular.

### **CONCLUSIONES**

La epidemia mundial de obesidad afecta a toda la población del planeta de muchas maneras. Las enfermedades renales, incluyendo ERC, nefrolitiasis y neoplasias, se encuentran entre los efectos deletéreos más importantes de la obesidad, con grandes consecuencias perjudiciales que conllevan mayores tasas de morbimortalidad y altos costos, tanto para cada individuo como para la sociedad en general. Las intervenciones poblacionales para su control pueden tener efec-



tos benéficos en la prevención tanto del desarrollo como del retraso en la progresión de la ERC. Corresponde a toda la comunidad sanitaria el diseño de estrategias de largo alcance para mejorar la comprensión de los vínculos entre obesidad y las enfermedades renales, así como también determinar estrategias óptimas para frenar esta marea. El Día Mundial del Riñón 2017 es una gran oportunidad para fomentar la educación y la concientización a tal fin.

**Agradecimiento:** A la Dra. Gabriela Abundis Mora que realizó la traducción al español de la versión original en inglés.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) GBD 2013 Risk Factors Collaborators, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(10010):2287-323.
- 2) Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016;315(21):2284-91.
- 3) Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, Lioret S, Castetbon K, Frenken F, et al. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev*. 2010;11(5):389-98.
- 4) Olaya B, Moneta MV, Pez O, Bitfoi A, Carta MG, Eke C, et al. Country-level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children: a cross-sectional study in seven European countries. *BMC Public Health*. 2015;15:475.
- 5) Subramanian SV, Perkins JM, Özaltin E, Davey Smith G. Weight of nations: a socioeconomic analysis of women in low- to middle-income countries. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(2):413-21.
- 6) Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Yamagishi K, Watanabe H, et al. The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage  $\geq 3$  chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). *J Epidemiol*. 2014;24(6):444-51.
- 7) Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, Griffith JL, Kurth T, Salem DN, et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jul;52(1):29-38.
- 8) Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE, et al. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4):733-41.
- 9) Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasani RS, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):39-48.
- 10) Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(4):587-94.
- 11) Chang A, Van Horn L, Jacobs DR Jr, Liu K, Muntner P, Newsome B, et al. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):267-75.
- 12) Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyrén O. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1695-702.
- 13) Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):871-80.
- 14) Lu JL, Molnar MZ, Naseer A, Mikkelsen MK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(9):704-14.
- 15) Munkhaugen J, Lydersen S, Widerøe TE, Hallan S. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(4):638-46.
- 16) Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int*. 2004;65(5):1870-6.
- 17) Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K, et al. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2012;172(21):1644-50.
- 18) Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006;144(1):21-8.
- 19) Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovesdy CP. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):2088-96.
- 20) Thoenes M, Reil JC, Khan BV, Bramlage P, Volpe M, Kirch W, et al. Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular risk profile in patients with hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(4):577-85.
- 21) Kramer H, Gutiérrez OM, Judd SE, Muntner P, War-

- nock DG, Tanner RM, et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and ESRD in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(1):62-9.
- 22) Foster MC, Hwang SJ, Massaro JM, Hoffmann U, DeBoer IH, Robins SJ, et al. Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(6):1284-9.
- 23) Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C; CRE-DIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):1265-72.
- 24) Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, et al. Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(12):2644-51.
- 25) Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160-5.
- 26) Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(9):1645-52.
- 27) Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA.* 2005;293(4):455-62.
- 28) Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014;384(9945):755-65.
- 29) Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):36-46.
- 30) Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78.
- 31) Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(1):38-43.
- 32) Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int.* 2009;76(2):145-8.
- 33) Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol.* 2006;151:175-83.
- 34) Ellington AA, Malik AR, Klee GG, Turner ST, Rule AD, Mosley TH Jr, et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension.* 2007;50(4):708-14.
- 35) Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17(1):4-12.
- 36) Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1752-61.
- 37) Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(12):713-21.
- 38) Ruster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol.* 2013;33(1):44-53.
- 39) Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort RT, de Jong PE, Gans RO, Bakker SJ. Fasting insulin modifies the relation between age and renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(6):1587-92.
- 40) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
- 41) Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001;59(4):1498-509.
- 42) De Vries AP, Ruggerenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):417-26.
- 43) Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2011;58(5):784-90.
- 44) Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(6):1211-7.
- 45) Knight SF, Quigley JE, Yuan J, Roy SS, Elmarakby A, Imig JD. Endothelial dysfunction and the development of renal injury in spontaneously hypertensive rats fed a high-fat diet. *Hypertension.* 2008;51(2):352-9.
- 46) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K, Ikegami M, Kawamura T, et al. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(5):735-41.
- 47) Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension.* 1995;26(4):610-5.
- 48) Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004;65(4):1422-5.
- 49) Lemann J Jr, Pleuss JA, Worcester EM, Hornick L, Schrab D, Hoffmann RG. Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int.*

- 1996;49(1):200-8.
- 50) Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res.* 2004;12(1):106-13.
  - 51) Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2005;68(3):1230-5.
  - 52) Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, et al. Insulin activates Na(+)/H(+) exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(3):F532-9.
  - 53) Chobanian MC, Hammerman MR. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol.* 1987;253(6 Pt 2):F1171-7.
  - 54) Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res.* 2006;34(3):193-9.
  - 55) Sinha MK, Collazo-Clavell ML, Rule A, Milliner DS, Nelson W, Sarr MG, et al. Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Kidney Int.* 2007;72(1):100-7.
  - 56) Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579-91.
  - 57) Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev.* 2012;33(4):547-94.
  - 58) Lamas O, Marti A, Martínez JA. Obesity and immunocompetence. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56 Suppl 3:S42-5.
  - 59) Lim C, Savan R. The role of the IL-22/IL-22R1 axis in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(3):257-71.
  - 60) Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-99.
  - 61) Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(5):581-91.
  - 62) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, et al. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):202-10.
  - 63) Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(9):2366-72.
  - 64) Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005;165(1):55-61.
  - 65) Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(6):1435-8.
  - 66) Escalante A, Haas RW, del Rincón I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1624-9.
  - 67) Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, Wu DY. Reverse epidemiology: a spurious hypothesis or a hardcore reality? *Blood Purif.* 2005;23(1):57-63.
  - 68) Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP, Feroze U, Sim JJ, Murali SB, et al. Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2258-68.
  - 69) Dekker FW, de Mutsert R, van Dijk PC, Zoccali C, Jager KJ. Survival analysis: time-dependent effects and time-varying risk factors. *Kidney Int.* 2008;74(8):994-7.
  - 70) Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, Vonesh EF, Collins AJ. Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2003;64(5):1838-44.
  - 71) Lee PS, Sampath K, Karumanchi SA, Tamez H, Bhan I, Isakova T, et al. Plasma gelsolin and circulating actin correlate with hemodialysis mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(5):1140-8.
  - 72) Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):789-95.
  - 73) Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Zhang Z, Hoff C, et al. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int.* 2004;65(1):274-81.
  - 74) Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol.* 1999;277(6 Pt 1):E971-5.
  - 75) Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet.* 2000;356(9233):930-3.
  - 76) Jandacek RJ, Anderson N, Liu M, Zheng S, Yang Q, Tso P. Effects of yo-yo diet, caloric restriction, and olesstra on tissue distribution of hexachlorobenzene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;288(2):G292-9.
  - 77) Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Guichan C, Hou S, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(5):1453-9.
  - 78) Postorino M, Mancini E, D'Arrigo G, Marino C, Vilasi A, Tripepi G, et al. Body mass index trend in haemodialysis patients: the shift of nutritional disorders in two Italian regions. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(10):1699-705.
  - 79) 2008-2013 Action plan for the global strategy for the

- prevention and control of noncommunicable diseases [Internet]. World Health Organization; 2009. 42 p. [citado 25 ago. 2016]. Disponible en: <<http://www.who.int/nmh/publications/9789241597418/en/>>
- 80) O'Donoghue DJ, Stevens PE. A decade after the KDO-QI CKD/guidelines: a perspective from the United Kingdom. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):740-2.
- 81) Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28 Suppl 4:iv82-98.
- 82) Chang Y, Ryu S, Choi Y, Zhang Y, Cho J, Kwon MJ, et al. Metabolically Healthy Obesity and Development of Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016;164(5):305-12.
- 83) Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(2):145-54.
- 84) 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(6):1122-8.
- 85) Friedman AN, Wolfe B. Is Bariatric Surgery an Effective Treatment for Type II Diabetic Kidney Disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(3):528-35.
- 86) Chang AR, Chen Y, Still C, Wood GC, Kirchner HL, Lewis M, et al. Bariatric surgery is associated with improvement in kidney outcomes. *Kidney Int.* 2016;90(1):164-71.
- 87) Jamal MH, Corcelles R, Daigle CR, Rogula T, Kroh M, Schauer PR, et al. Safety and effectiveness of bariatric surgery in dialysis patients and kidney transplantation candidates. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(2):419-23.
- 88) Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Ahmadi E, Streja E, Rhee CM, Gillen DL, et al. Association of Body Mass Index with Clinical Outcomes in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med.* 2015;6(1):37-49.