

Obesidad y enfermedad renal: consecuencias ocultas de la epidemia

Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic

Csaba P. Kovesdy^{1,2}, Susan Furth³, Carmine Zoccali⁴
on behalf of the World Kidney Day Steering Committee*

¹Unidad de Nefrología, Departamento de Medicina, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Tennessee, Memphis, TN, Estados Unidos

²Unidad de Nefrología, Centros Médico del Departamento de Asuntos de Veteranos, Memphis, TN, Estados Unidos

³Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia, PA, Estados Unidos

⁴Instituto de Fisiología Clínica, Consejo Nacional de Investigación - Epidemiología Clínica y fisiopatología de enfermedades renales e hipertensión, Reggio Calabria, Italia

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 a cerca 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

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.262>

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.

Key words: Obesity, chronic kidney disease, nephrolithiasis, kidney cancer, prevention.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.262>



Referenciar este artículo: Kovesdy Csaba, Furth Susan, Zoccali Carmine, et al. *Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Mohammed Benganem-Gharbi, Rik Bollaert, Sophie Dupuis, Timur Erk, Kamyar Kalantar-Zadeh, Csaba Kovesdy, Charlotte Osafo, Miguel C. Riella, Elena Zakharova. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. Rev. Colomb. Nefrol. 2017;4(1): 112 - 121.

Correspondence: World Kidney Day, International Society of Nephrology, in collaboration with International Federation of Kidney Foundation, Rue de Fabriques 1B, 1000, Brussels, myriam@worldkidneyday.org

Received: 01-12-16 • Accepted: 02-02-17 • On line: 07-02-17

Introducción

En 2014, más de 600 millones de adultos en el mundo, mayores de 18 años, eran obesos. La obesidad es un factor de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad renal. Por un lado, aumenta la probabilidad de desarrollar factores de riesgo significativos de Enfermedad Renal Crónica (ERC), como la diabetes y la hipertensión; por el otro, se asocia directamente con el desarrollo de la ERC e Insuficiencia Renal Terminal (IRT). En individuos que padecen obesidad, aparece un mecanismo compensatorio (probable) de hiperfiltración para satisfacer las elevadas demandas metabólicas del mayor peso corporal. El aumento en la presión intraglomerular puede dañar la estructura del riñón e incrementar el riesgo de desarrollar la ERC a largo plazo.

La buena noticia es que la obesidad, al igual que la ERC asociada, se puede prevenir en gran medida. La educación y la concientización sobre los riesgos de la obesidad y un estilo de vida sano, incluyendo la nutrición adecuada y el ejercicio, pueden contribuir sustancialmente a este propósito. En este artículo se revisa la asociación entre la obesidad y la enfermedad renal con motivo del Día Mundial del Riñón en 2017.

Epidemiología de la obesidad en adultos y niños

En las últimas tres décadas, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos ($IMC \geq 25$ kg/m²) ha aumentado considerablemente en todo el mundo¹. En los Estados Unidos, entre 2013 y 2014, la prevalencia de obesidad, ajustada por edad, era de 35% en hombres y 40,4% en mujeres². Además, el problema de la obesidad también afecta a los niños. En Estados Unidos, entre 2011 y 2014, la prevalencia de obesidad en jóvenes entre 2 y 19 años era de 17%, mientras que la de obesidad extrema era de 5,8%. El aumento de la prevalencia de obesidad es también una preocupación mundial^{3,4}, dado que se espera que

aumente un 40% en todo el mundo durante la próxima década. En los países de ingresos bajos y medios, se está evidenciando una transición de peso normal a sobrepeso y obesidad extrema, como sucedió en algunas regiones de Europa y en los Estados Unidos hace algunas décadas⁵. Esta prevalencia cada vez mayor tiene implicaciones para el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y de la ERC. Un índice de masa corporal (BMI) elevado es uno de los factores de más alto riesgo para la ERC de inicio reciente^{6,7}.

Gran parte de las definiciones de obesidad se basan en el IMC (es decir, el peso [kilogramos] de la persona dividido entre el cuadrado de su estatura [metros]). Un IMC entre 18,5 y 25 kg/m² corresponde, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) a un peso normal; un IMC entre 25 y 30 kg/m², a sobrepeso; y un IMC de más de 30 kg/m², a obesidad. Si bien el IMC es fácil de calcular, no es un buen indicador de la distribución de la masa de grasa corporal, dado que individuos musculosos o con una mayor cantidad de grasa subcutánea pueden tener un IMC similar al de individuos con mayor cantidad de grasa intraabdominal (visceral). Este último tipo de IMC se asocia con un riesgo sustancialmente mayor de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Otros parámetros para determinar la cantidad de grasa visceral incluyen la circunferencia de la cintura (CC) y el índice cintura/cadera (ICC), los cuales indican obesidad cuando toman valores, respectivamente, de >102 cm y $>0,9$ en los hombres y >88 cm y $>0,8$ en las mujeres. Se ha encontrado que el ICC es un indicador más preciso que el IMC para la clasificación correcta de la obesidad en la ERC.

Asociación de la obesidad con la ERC y otras complicaciones renales

En numerosos estudios de poblaciones se ha encontrado una asociación entre los indicadores de obesidad y tanto el desarrollo como la progresión de

Table 1.
Studies examining the association of obesity with various measures of CKD

Study	Patients	Exposure	Outcomes	Results	Comments
Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) Study ⁸	7,676 Dutch individuals without diabetes	Elevated BMI (overweight and obese*), and central fat distribution (waist-hip ratio)	-Presence of urine albumin 30-300 mg/24h -Elevated and diminished GFR	-Obese + central fat: higher risk of albuminuria -Obese +/- central fat: higher risk of elevated GFR -Central fat +/- obesity associated with diminished filtration	Cross sectional analysis
Multinational study of hypertensive outpatients ²⁰	20,828 patients from 26 countries	BMI and waist circumference	Prevalence of albuminuria by dip stick	Higher waist circumference associated with albuminuria independent of BMI	Cross sectional analysis
Framingham Multi-Detector Computed Tomography (MDCT) cohort ²²	3,099 individuals	Visceral adipose tissue (VAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT)	Prevalence of UACR >25 mg/g in women and >17 mg/g in men	VAT associated with albuminuria in men, but not in women	Cross sectional analysis
CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study ¹¹	2,354 community-dwelling individuals with normal kidney function aged 28-40 years	-Obesity (BMI >30 kg/m ²) -Diet and lifestyle-related factors	Incident microalbuminuria	Obesity (OR 1.9) and unhealthy diet (OR 2.0) associated with incident albuminuria	Low number of events
Hypertension Detection and Follow-Up Program ¹⁰	5,897 hypertensive adults	Overweight and obese BMI* vs. normal BMI	Incident CKD (1+ or greater proteinuria on urinalysis and/or an eGFR <60 mL/min/1.73 m ²)	Both overweight (OR 1.21) and obesity (OR 1.40) associated with incident CKD	Results unchanged after excluding diabetics
Framingham Offspring Study ⁹	2,676 individuals free of CKD stage 3	High vs. normal BMI*	-Incident CKD stage 3 -Incident proteinuria	-Higher BMI not associated with CKD3 after adjustments -Higher BMI associated with increased odds of incident proteinuria	Predominantly white, limited geography
Physicians' Health Study ¹³	11,104 initially healthy men in US	-BMI quintiles -Increase in BMI over time (vs. stable BMI)	Incident eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	-Higher baseline BMI and increase in BMI over time both associated with higher risk of incident CKD	Exclusively men
Nation-wide US Veterans Administration cohort ¹⁴	3,376,187 US veterans with baseline eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ²	BMI categories from <20 to >50 kg/m ²	Rapid decline in kidney function (negative eGFR slope of >5 mL/min/1.73 m ²)	BMI >30 kg/m ² associated with rapid loss of kidney function	Associations more accentuated in older individuals
Nation-wide population-based study from Sweden ¹²	926 Swedes with moderate/advanced CKD compared to 998 controls	BMI ≥25 vs. <25 kg/m ²	CKD vs. no CKD	Higher BMI associated with 3x higher risk of CKD	-Risk strongest in diabetics, but also significantly higher in non-diabetics -Cross sectional analysis
Nation-wide population based study in Israel ¹⁷	1,194,704 adolescent males and females examined for military service	Elevated BMI (overweight and obesity) vs. normal BMI*	Incident ESRD	Overweight (HR 3.0) and obesity (HR 6.89) associated with higher risk of ESRD	Associations strongest for diabetic ESRD, but also significantly higher for non-diabetic ESRD
The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT-1) ¹⁵	74,986 Norwegian adults	BMI categories*	Incidence of ESRD or renal death	BMI >30 kg/m ² associated with worse outcomes	Associations not present in individuals with BL <120/80 mmHg
Community-based screening in Okinawa, Japan ¹⁶	100,753 individuals >20 years old	BMI quartiles	Incidence of ESRD	Higher BMI associated with increased risk of ESRD in men, but not in women	Average BMI lower in Japan compared to Western countries
Nation-wide US Veterans Administration cohort ¹⁹	453,946 US veterans with baseline eGFR <60 ml/min per 1.73 m ²	BMI categories from <20 to >50 kg/m ²	-Incidence of ESRD -Doubling of serum creatinine -Slopes of eGFR	Moderate and severe obesity associated with worse renal outcomes	Associations present but weaker in patients with more advanced CKD
Kaiser Permanente Northern California ¹⁸	320,252 adults with and without baseline CKD	Overweight, class I, II and extreme obesity; vs. normal BMI*	Incidence of ESRD	Linearly higher risk of ESRD with higher BMI categories	Associations remained present after adjustment for DM, hypertension and baseline CKD
REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study ²¹	30,239 individuals	Elevated waist circumference or BMI	Incidence of ESRD	BMI above normal not associated with ESRD after adjustment for waist circumference -Higher waist circumference associated with ESRD	Association of waist circumference with ESRD became on-significant after adjustment for comorbidities and baseline eGFR and proteinuria

*Normal weight: BMI 18.5 to 24.9 kg/m²; overweight: BMI 25.0 to 29.9 kg/m²; class I obesity: BMI 30.0 to 34.9 kg/m²; class II obesity: BMI 35.0 to 39.9 kg/m²; class III obesity: BMI ≥40 kg/m²

BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; UACR, urine albumin-creatinine ratio.

la ERC (Tabla 1). Un IMC elevado se asocia con la presencia⁸ y desarrollo⁹⁻¹¹ de proteinuria en individuos sin enfermedad renal. Además, múltiples estudios con grandes poblaciones sugieren que existe una asociación entre un IMC elevado y la presencia^{8,12} y desarrollo de una tasa baja estimada de filtración glomerular (TFG)^{9,10,13}, con una pérdida más rápida de TFG en el tiempo¹⁴ y la incidencia de la enfermedad renal terminal (ERT)¹⁵⁻¹⁸. También se han asociado altos niveles de IMC, obesidad clase II y superiores, con una progresión de la ERC más rápida en pacientes con ERC preexistente¹⁹. Algunas investigaciones sobre la relación entre la obesidad abdominal usando la ICC o la CC y la ERC sugieren una asociación entre una mayor circunferencia de la cintura con albuminuria²⁰, baja TFG⁸ o ERT incidente²¹ independientemente del valor del IMC.

Una mayor cantidad de tejido adiposo visceral medido por tomografía computarizada se ha asociado con una mayor prevalencia de albuminuria en hombres²². La observación de una asociación entre obesidad abdominal y malos resultados renales, independiente del IMC, se ha descrito también con relación a la mortalidad en pacientes con ERCT²³ y trasplante renal²⁴, lo que indica un papel directo de la grasa visceral. En general, la asociación entre obesidad y los malos resultados renales persiste aun después del ajuste por posibles mediadores de sus efectos cardiovascular y metabólico, como las elevadas cifras de tensión arterial y diabetes mellitus, lo que indica que la obesidad puede afectar la función renal a través de mecanismos no relacionados en parte con estas complicaciones (vide infra).

Los efectos nocivos de la obesidad se extienden a otras enfermedades como el desarrollo de nefrolitiasis y neoplasias renales malignas. Un alto IMC se asocia con un aumento en la prevalencia²⁵ e incidencia^{26,27} de nefrolitiasis. También la ganancia de peso corporal con el tiempo y un mayor índice de CC basal se han asociado con una mayor incidencia de

nefrolitiasis²⁷. La obesidad se asocia además con algunos tipos de neoplasias malignas, particularmente los cánceres renales. En un estudio poblacional del Reino Unido, que incluyó 5,24 millones de individuos, el incremento en el IMC de 5 kg/m² se asoció con un riesgo de cánceres renales mayor al 25%, y atribuyó el 10% de todos los cánceres renales al exceso de peso²⁸. Otro estudio que analizó la carga global de la obesidad en la aparición de neoplasias estimó que un 17% y un 26% de todos los cánceres renales en hombres y mujeres, respectivamente, fueron atribuibles al exceso de peso²⁹. La asociación entre obesidad y cánceres renales 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 renales³⁰. Entre las neoplasias evaluadas en este último estudio, los cánceres renales tuvieron el tercer lugar de riesgo más alto asociado con obesidad (riesgo relativo por cada 5 kg/m² de IMC de incremento: 1,24; IC 95%: 1,20-1,28; $p < 0,0001$)³⁰.

Mecanismos de acción subyacentes a los efectos renales de la obesidad

La obesidad ocasiona anomalías metabólicas complejas que tienen una amplia gama de efectos en las diversas enfermedades que afectan a los riñones. El mecanismo exacto a través del cual la obesidad puede causar o empeorar la ERC es aún poco claro. El hecho de que la mayoría de los individuos obesos nunca desarrollen la ERC, y que se clasifique hasta un 25% de la población obesa como «metabólicamente saludable», indica que el aumento de peso por sí solo no es suficiente para inducir el daño renal³¹. Algunas de las consecuencias renales deletéreas de la obesidad pueden estar mediadas por ciertas condiciones comórbidas asociadas como la diabetes mellitus y la hipertensión; sin embargo, existen también efectos de la propia adiposidad que pueden impactar directamente sobre los riñones, inducidos por la actividad endocrina del tejido graso, mediante la

Tabla 1.

Estudios que abordan la asociación de la obesidad con varias medidas de ERC

Estudio	Pacientes	Exposición	Desenlaces	Resultado	Comentarios
Estudio de prevención de la enfermedad renal vascular terminal (PREVEND) ¹	7676 individuos holandeses sin diabetes	IMC alto (sobrepeso y obesidad ³²), y distribución de la grasa central (CC)	-Presencia de albúmina en la orina 30-300 mg/24h -TFGe elevada y disminuida	-Obeso + grasa central: mayor riesgo de albuminuria -Obeso +/- grasa central: mayor riesgo de TFG alta -Grasa central +/- obesidad asociada con filtración disminuida	Análisis transversal
Estudio multinacional de pacientes ambulatorios hipertensos ²	20.828 pacientes de 26 países	IMC y CC	Prevalencia de albuminuria indicada por tira reactiva	Una mayor CC se asocia con albuminuria independiente del IMC	Análisis transversal
Cohorte de Tomografía Computarizada Multicorte (TCMO) de Framingham ³	3099 individuos	Tejido visceral adiposo (TVA) y tejido subcutáneo adiposo (TSA)	Prevalencia de RACU >25 mg/g en mujeres y >17 mg/g en hombres	TVA asociado con albuminuria en hombres, pero no en mujeres	Análisis transversal
Estudio CARDIA (desarrollo de riesgo de arteria coronaria en adultos jóvenes) ⁴	2354 individuos ambulatorios entre los 28 y 40 años con función renal normal	-Obesidad (IMC >30 kg/m ²) -Factores relacionados con la dieta y el estilo de vida	Microalbuminuria incidente	Obesidad (RM 1,9) y dieta no saludable (RM 2,0) asociadas con albuminuria incidente	Número bajo de eventos
Programa de detección y seguimiento de la hipertensión ⁵	5897 adultos hipertensos	Sobrepeso y obesidad IMC* vs. IMC normal	ERC incidente (proteinuria 1+ o mayor en examen general de orina o una TFGe <60 mL/min/1,73 m ²)	El sobrepeso (RM 1,21) y la obesidad (RM 1,40) se asocian con ERC incidente	Resultados sin cambios después de excluir a los pacientes diabéticos
Estudio de la descendencia de Framingham ⁶	2676 individuos sin ERC estudio 3	IMC elevado vs. IMC normal*	-ERC estudio 3 incidente -Proteinuria incidente	-Mayor IMC no asociado con ERC3 después del ajuste -Mayor IMC asociado con mayor probabilidad de proteinuria incidente	Pre predominantemente pacientes de raza blanca; geográficamente limitado
Estudio sobre la salud de médicos ⁷	11.104 hombres inicialmente sanos en EU	-IMC en cuantiles -Aumento del IMC con el tiempo (vs. IMC estable)	TFGe incidente <60 mL/min/1,73 m ²	-Mayor IMC basal y aumento del IMC con el tiempo se asocian con mayor riesgo de ERC incidente	Exclusivamente hombres
Cohorte nacional de la Administración de Veteranos de los EU ⁸	3.376.187 veteranos de EU con TFGe basal ≥60 mL/min/1,73 m ²	Categorías de IMC de <20 a >30 kg/m ²	Rápido deterioro de la función renal (descenso negativo de >5 mL/min/1,73 m ² en la TFGe)	Un IMC >30 kg/m ² se asocia con una pérdida rápida de la función renal	Asociaciones más acentuadas en personas mayores
Estudio nacional basado en la población de Suecia ⁹	926 suecos con ERC moderada a avanzada comparados con 998 controles	IMC ≥25 vs. <25 kg/m ²	ERC vs. no ERC	Mayor IMC asociado con 3 veces más riesgo de ERC	-Mayor riesgo en diabéticos, pero también significativa en no diabéticos -Análisis transversal
Estudio nacional basado en la población de Israel ¹⁰	1.194.704 hombres y mujeres adolescentes evaluados para el servicio militar	IMC elevado (sobrepeso y obesidad) vs. IMC normal*	ERCT incidente	El sobrepeso (HR 3,0) y la obesidad (HR 6,89) se asociaron con mayor riesgo de ERCT	Fuerte asociación para ERCT diabética, pero también significativa para ERCT no diabética
Estudio de salud de Nord-Trend (HUNT-1) ¹¹	74.986 adultos noruegos	Categorías de IMC*	Incidencia de ERCT o muerte de causa renal	IMC >30 kg/m ² se asocia con peores resultados	Asociaciones no observadas en individuos con TA <120/80 mmHg
Tamizaje en la comunidad de Okinawa, Japón ¹²	100.753 individuos >20 años	IMC en cuantiles	Incidencia de ERCT	Un mayor IMC se asoció con mayor riesgo de ERCT en hombres, mas no en mujeres	IMC promedio más bajo en Japón comparado con otros países occidentales
Cohorte nacional de la Administración de Veteranos de los EU ¹³	453.946 veteranos de EU con TFGe basal de <60 mL/min por 1,73 m ²	Categorías de IMC de <20 a >30 kg/m ²	-Incidencia de ERCT -Duplicación de creatinina sérica -Descenso de la TFGe	Obesidad moderada y severa asociada con peores resultados renales	Asociaciones presentes pero débiles en pacientes con ERC más avanzada
Kaiser Permanente de California del Norte ¹⁴	320.252 adultos con y sin ERC preexistente	Sobrepeso, clase I, II y obesidad extrema; vs. IMC normal*	Incidencia de ERCT	Riesgo lineal elevado de ERCT con categorías de IMC elevado	Asociación presente aún después del ajuste para DM, hipertensión y ERC basal
Estudio REGARDS (Razones de las diferencias geográficas y raciales en el evento cerebrovascular) ¹⁵	30.239 individuos	IMC o CC elevados	Incidencia de ERCT	-El IMC por arriba de lo normal no se asoció con ERCT después del ajuste por CC -Mayor CC asociada con ERCT	La asociación entre la CC y la ERCT fue significativa tras el ajuste de las comorbilidades, TFGe y grado de proteinuria basales

*Peso normal: IMC de 18,5 a 24,9 kg/m²; sobrepeso: IMC de 25,0 a 29,9 kg/m²; obesidad clase I: IMC de 30,0 a 34,9 kg/m²; obesidad clase II: IMC de 35,0 a 39,9 kg/m²; obesidad clase III: IMC ≥40 kg/m².

DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; HR: cociente de riesgo; IMC: índice de masa corporal; RM: razón de momios; RACU: razón albúmina/creatinina urinaria; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

producción de adiponectina³², leptina³³ y resistina³⁴, entre otros (Figura 1). Estos incluyen el desarrollo de inflamación³⁵, estrés oxidativo³⁶, metabolismo de lípidos anormal³⁷, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona³⁸ e incremento de la producción de insulina y resistencia a la insulina^{39;40}.

Estos diversos efectos dan lugar a cambios patológicos específicos en los riñones⁴¹, lo que podría explicar el riesgo elevado de ERC demostrado por algunos estudios observacionales. Estos incluyen la acumulación ectópica de lípidos⁴² y el aumento de los depósitos grasos en el seno renal^{43,44}, 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 glomerular⁴⁵, y finalmente, el desarrollo de glomerulomegalia⁴⁶ y glomerulosclerosis focal y segmentaria⁴¹ (Figure 2). La incidencia de la llamada glomerulopatía asociada a obesidad (GAO) se ha incrementado hasta 10 veces en el periodo comprendido entre 1986 y el año 2000⁴¹. Es importante destacar que la GAO en ocasiones se presenta en conjunto con otros procesos fisiopatológicos propios de otras enfermedades o de la edad avanzada, lo que perpetúa la generación de mayor daño renal en pacientes con hipertensión⁴⁷ o en ancianos^{14,39}.

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 está asociado con un menor pH⁴⁸ en la orina y mayor excreción de oxalato urinario⁴⁹, ácido úrico, sodio y fósforo⁵⁰. Las dietas ricas en proteínas y sodio pueden contribuir a la acidificación de la orina y a la disminución del citrato urinario, lo que también contribuye al riesgo de cálculos renales. La resistencia a la insulina, característica de la obesidad, puede predisponer al desarrollo de nefrolitiasis⁵¹ a través del impacto que genera en el intercambio tubular Na-H⁵², la amoniogénesis⁵³ y la generación de un medio ácido⁵⁴. Lo que complica aún más el panorama es el hecho de que algunas terapias de pérdida de peso aumentan el riesgo de desarrollar cálculos renales; por ejemplo, la cirugía gástrica puede generar un incremento sustancial en la absorción enteral de oxalato y aumentar el riesgo de nefrolitiasis⁵⁵.

Los mecanismos que hay detrás del mayor riesgo de aparición de cánceres renales en individuos obesos no están muy bien caracterizados. La resistencia a la insulina y, consecuentemente, la hiperinsulinemia crónica, así como el incremento en la producción de factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1 y numerosos efectos humorales secundarios

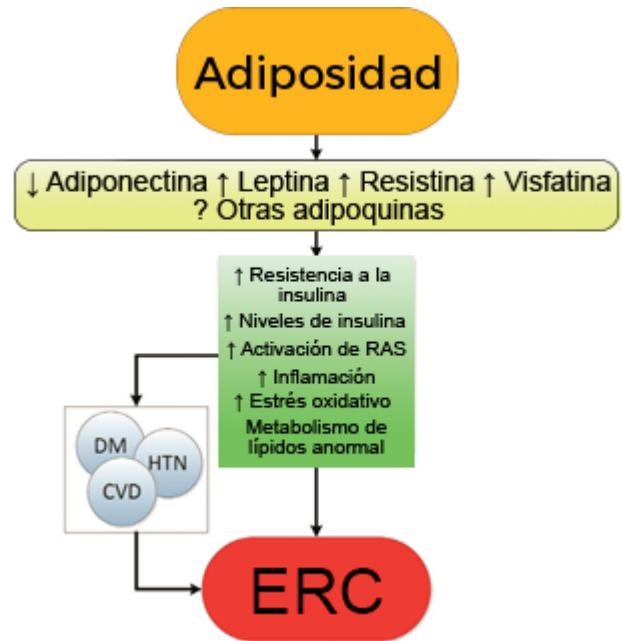


Figura 1.

Mecanismos de acción responsables mediante los cuales la obesidad causa el daño renal.

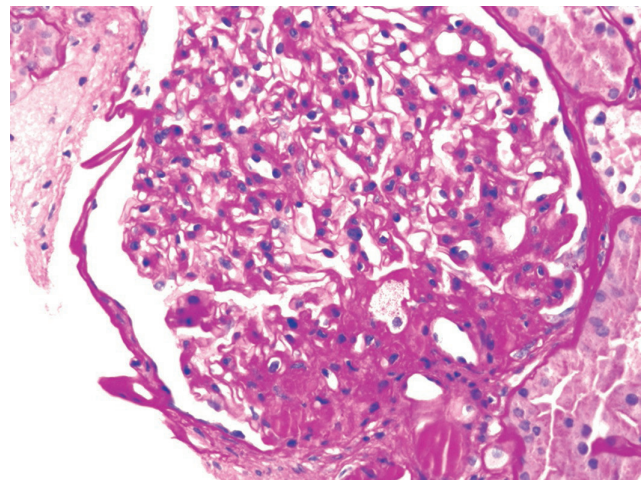


Figura 2.

Glomerulosclerosis focal y segmentaria perihiliar relacionada con la obesidad en un marco de glomerulomegalia. Tinción con ácido periódico de Schiff, aumento original al 400x.

complejos, pueden ejercer efectos estimulantes en el crecimiento de varios tipos de células tumorales⁵⁶. Más recientemente han surgido otras explicaciones, tales como las funciones endocrinas del tejido adiposo⁵⁷, sus efectos en la inmunidad⁵⁸ y la generación de un estado proinflamatorio con efectos complejos sobre el cáncer^{59,60}.

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^{19,61} y ERCT⁶²⁻⁶³. Se han descrito asociaciones «paradójicas» similares en otras poblaciones, como en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva⁶⁴, enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁶⁵, artritis reumatoide⁶⁶ e incluso en pacientes de edad avanzada⁶⁷. Es posible que el efecto aparentemente protector de un IMC alto sea el resultado de la imperfección del IMC como medida del grado de obesidad, en tanto que no distingue los efectos de la adiposidad de los del tejido no adiposo sobre el IMC. De hecho, los estudios que separaron los efectos de una mayor CC de aquellos con mayor IMC demuestran una reversión en la asociación inversa con la mortalidad²³⁻²⁴. También se ha demostrado que una mayor masa muscular explica al menos algunos de los efectos positivos atribuidos al IMC elevado⁶³⁻⁶⁸. Sin embargo, existe evidencia que señala que mayores niveles de adiposidad, especialmente grasa subcutánea (no visceral), también se asocian con mejores resultados en pacientes con ERCT⁶². Tales beneficios pueden estar presentes en pacientes que tienen una corta expectativa de vida, como la mayoría de los pacientes con ERCT⁶⁹. De hecho, algunos estudios que han evaluado la asociación del IMC con supervivencia dependiente del tiempo en la ERCT han demostrado un marcado contraste entre los efectos protectores a corto plazo y los efectos de-

letéreos a largo plazo de un mayor IMC⁷⁰. Existen varios presuntos beneficios a corto plazo atribuibles a una mayor masa corporal, especialmente en individuos enfermos. Esto incluye el beneficio de un mejor estado nutricional que se observa típicamente en individuos obesos y que provee mejores reservas energético-proteicas frente a una enfermedad aguda y una mayor masa muscular con mejor capacidad antioxidante⁶³ y menores niveles plasmáticos circulantes de actina y mayores de gelsolina⁷¹, los cuales 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 angiotensina⁷²; mayor producción de adiponectinas⁷³ y receptores solubles del factor de necrosis tumoral alfa⁷⁴ por el tejido adiposo que neutralizan los efectos adversos del factor de necrosis tumoral alfa; mejor unión de endotoxinas circulantes⁷⁵ por los niveles de colesterol característicamente altos que se observan en la obesidad y secuestro de toxinas urémicas por el tejido adiposo⁷⁶.

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 citocinas 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 la ERC. Tal vez debido a la ventaja de supervivencia de los pacientes obesos con ERC, la prevalencia de ERCT aumentará tanto en EEUU⁷⁷ como en Europa⁷⁸. Las estrategias para controlar la epidemia de ERC relacionada con la obesidad a nivel de la población y contrarrestar la evolución de ERC en insuficiencia renal 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

Las asociaciones más importantes en el ámbito de la nefrología, incluyendo la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN), la Federación Internacional de Fundaciones Renales (IFKF), la Sociedad Europea de Nefrología (ERA-EDTA) y otras sociedades nacionales, han convocado intervenciones de salud pública en las comunidades con el fin de prevenir y tratar la ERC en una etapa temprana. En los EEUU, se puso en marcha el programa «Healthy People 2020», cuyo objetivo es la promoción y prevención en salud a 10 años y se enfoca en la ERC y la obesidad. Las encuestas para detectar pacientes obesos, en particular aquellos con alto riesgo de desarrollar ERC (p.ej. individuos obesos con hipertensión o diabetes) y aquellos que reciben cuidados subóptimos, e informarlos sobre los riesgos potenciales de desarrollar la ERC a los que están expuestos son el primer paso hacia la generación de intervenciones en salud pública. Es una prioridad urgente encontrar evidencia de que las intervenciones actuales para reducir el riesgo de ERC en pacientes obesos son eficaces y reproducibles, con el fin de establecer las metas y los medios que modifiquen 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 (véase a continuación) que aún existen. Finalmente, los programas de vigilancia para la monitorización de los avances en detección de individuos em riesgo y la efectividad de los programas de prevención que se están implementando⁷⁹ constituyen el tercer elemento fundamental para el establecimiento de planes eficaces de prevención de ERC a nivel poblacional.

En lugares como el Reino Unido ya se ha implementado un sistema exitoso de vigilancia de la ERC⁸⁰ con el lanzamiento de una campaña para di-

fundir 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 estas 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 cuidado de la ERC, es decir, un mejor control de la hipertensión y un mayor uso de bloqueadores de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina⁸⁰. 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 son ampliamente recomendadas por la Organización Mundial de la Salud, y se espera que ayuden a disminuir la incidencia de complicaciones relacionadas con ella, incluyendo la ERC. Sin embargo, las metas en cuanto a obesidad para pacientes obesos con ERC 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 ERC⁸¹.

Prevención de la progresión de la ERC en individuos obesos

Los estudios observacionales en individuos obesos metabólicamente sanos muestran que el fenotipo obeso no asociado con anomalías metabólicas predice per se un mayor riesgo de la ERC incidented⁸², lo que indica que la obesidad por sí misma puede generar disfunción y daño renal incluso sin diabetes e hipertensión (vide supra). En pacientes diabéticos con sobrepeso u obesidad, una intervención en el estilo de vida que incluya restricción calórica y aumento de la actividad física en comparación con un seguimiento estándar basado en la educación y el apoyo para mantener el tratamiento de la diabetes reducen el riesgo de incidencia de ERC en un 30%, aunque no afecta la incidencia de eventos cardiovasculares⁸³. Este efecto protector se da, en parte, gracias

a la reducción de peso, del HbA1c y de la presión arterial sistólica. No se han observado problemas de seguridad respecto a eventos adversos renales⁸³. En un metaanálisis reciente de estudios experimentales en pacientes obesos con ERC, las intervenciones encaminadas a reducir el peso corporal mostraron beneficios en la reducción de la tensión arterial, hiperfiltración glomerular y proteinuria⁸¹. 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 máximo en obesos con ERC, pero mínimo en pacientes con ERC e IMC normal o bajo⁸⁴. Cabe destacar que se ha propuesto la cirugía bariátrica para pacientes seleccionados con ERC y ERCT, incluyendo a aquellos en diálisis o en lista de espera para trasplante renal⁸⁵⁻⁸⁷.

A nivel mundial, estos hallazgos experimentales proporcionan una prueba de la importancia que tienen las intervenciones como la reducción de peso y el uso de inhibidores de la ECA en el tratamiento de la ERC en los pacientes obesos. Sin embargo, quedan por explicar los estudios que demuestran un beneficio de supervivencia de un mayor IMC en pacientes con ERC⁸⁸. Estos hallazgos limitan nuestra capacidad para hacer recomendaciones fuertes acerca de la utilidad y seguridad de la reducción de peso en individuos con estadios más avanzados de ERC. Las recomendaciones sobre el estilo de vida para la reducción de peso en personas obesas con riesgo de ERC y aquellos con ERC en estadios tempranos parecen justificables, particularmente las recomendaciones 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 de la ERC es difícil de separar de los efectos de la hipertensión y la diabetes tipo 2, la recomendación de la pérdida de peso en la minoría de pacientes obesos no hipertensos y metabólicamente sanos sigue siendo injustificada. Estas consideraciones muestran

que se debe seguir cuidadosamente el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en pacientes con ERC avanzada u otros estados comórbidos, teniendo en cuenta 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 la obesidad afecta a toda la población del planeta de muchas maneras. Las enfermedades renales, incluyendo ERC, nefrolitiasis y neoplasias, se encuentran entre los efectos más insidiosos de la obesidad, con grandes consecuencias deletéreas que conllevan mayores tasas de morbilidad y altos costos tanto para los individuos como para la sociedad en general.

Las intervenciones poblacionales para controlar la obesidad pueden tener efectos benéficos en la prevención del desarrollo o en el retraso de la progresión de la ERC. Corresponde a toda la comunidad del cuidado de salud el diseño de estrategias de largo alcance para mejorar la comprensión de los vínculos entre la obesidad y las enfermedades renales y así determinar estrategias óptimas para frenar esta marea. El Día Mundial del Riñón 2017 es una gran oportunidad para fomentar la educación y la concienciación con ese fin.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Fuentes de financiación

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

References

1. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, Burnett R, et al. RA: 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* 386:2287-2323, 2015
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* 315:2284-2291, 2016
3. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, Lioret S, Castetbon K, Frenken F, Manios Y, Moschonis G, Savva S, Zaborskis A, Rito AI, Nanu M, Vignerova J, Caroli M, Ludvigsson J, Koch FS, Serra-Majem L, Szponar L, van LF, Brug J: Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev* 11:389-398, 2010
4. Olaya B, Moneta MV, Pez O, Bitfoi A, Carta MG, Eke C, Goelitz D, Keyes KM, Kuijpers R, Lesinskiene S, Mihova Z, Otten R, Fermanian C, Haro JM, Kovess V: Country-level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children: a cross-sectional study in seven European countries. *BMC Public Health* 15:475, 2015
5. Subramanian SV, Perkins JM, Ozaltin E, Davey SG: Weight of nations: a socioeconomic analysis of women in low- to middle-income countries. *Am J Clin Nutr* 93:413-421, 2011
6. Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Yamagishi K, Watanabe H, Tanaka K, Muto T, Ota H: The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). *J Epidemiol* 24:444-451, 2014
7. Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, Griffith JL, Kurth T, Salem DN, Levey AS, Weiner DE: Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis* 52:29-38, 2008
8. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de ZD, Gans RO, de Jong PE: A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 41:733-741, 2003
9. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasani RS, Levy D, Fox CS: Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 52:39-48, 2008
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* 46:587-594, 2005
11. Chang A, Van HL, Jacobs DR, Jr., Liu K, Muntner P, Newsome B, Shoham DA, Durazo-Arvizu R, Bibbins-Domingo K, Reis J, Kramer H: Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis* 62:267-275, 2013
12. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O: Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 17:1695-1702, 2006
13. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, Gaziano JM: Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 46:871-880, 2005
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* 3:704-714, 2015
15. Munkhaugen J, Lydersen S, Wideroe 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* 54:638-646, 2009
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* 65:1870-1876, 2004
17. Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K, Calderon-Margalit R: Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 172:1644-1650, 2012

18. Hsu C, McCulloch C, Iribarren C, Darbinian J, Go A: Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 144:21-28, 2006
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* 25:2088- 2096, 2014
20. Thoenes M, Reil JC, Khan BV, Bramlage P, Volpe M, Kirch W, Bohm M: Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular risk profile in patients with hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 5:577-585, 2009
21. Kramer H, Gutierrez OM, Judd SE, Muntner P, Warnock DG, Tanner RM, Panwar B, Shoham DA, McClellan W: Waist Circumference, Body Mass Index, and ESRD in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis* 67:62-69, 2016
22. Foster MC, Hwang SJ, Massaro JM, Hoffmann U, DeBoer IH, Robins SJ, Vasan RS, Fox CS: Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)* 19:1284-1289, 2011
23. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C: Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 53:1265-1272, 2009
24. Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Mucsi I: Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 10:2644-2651, 2010
25. Scales CD, Jr., Smith AC, Hanley JM, Saigal CS: Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 62:160-165, 2012
26. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ: Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 9:1645-1652, 1998
27. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 293:455-462, 2005
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* 384:755-765, 2014
29. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, Ferlay J, Miranda JJ, Romieu I, Dikshit R, Forman D, Soerjomataram I: Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 16:36-46, 2015
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* 371:569-578, 2008
31. Bluher M: The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol* 21:38-43, 2010
32. Sharma K: The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int* 76:145-148, 2009
33. Wolf G, Ziyadeh FN: Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 151:175-183, 2006
34. Ellington AA, Malik AR, Klee GG, Turner ST, Rule AD, Mosley TH, Jr., Kullo IJ: Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension* 50:708-714, 2007
35. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Fève B: Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 17:4-12, 2006
36. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114:1752-1761, 2004
37. Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF: An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 5:713-721, 2009

38. Ruster C, Wolf G: The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol* 33:44-53, 2013
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* 22:1587-1592, 2007
40. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
41. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 59:1498-1509, 2001
42. de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, D'Agati VD, Lamb HJ, Pongrac BD, Hojs R, Abbate M, Rodriguez R, Mogensen CE, Porrini E: Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:417-426, 2014
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* 58:784-790, 2011
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* 12:1211-1217, 2001
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* 51:352-359, 2008
46. 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* 7:735-741, 2012
47. Ribstein J, du CG, Mimran A: Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension* 26:610-615, 1995
48. Maalouf NM, Sakhae K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY: Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 65:1422-1425, 2004
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* 49:200-208, 1996
50. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A: The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 12:106-113, 2004
51. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 68:1230-1235, 2005
52. Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, Ambuhl PM: Insulin activates Na(+)/H(+) exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F532-F539, 2002
53. Chobanian MC, Hammerman MR: Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol* 253:F1171-F1177, 1987
54. Daudon M, Lacour B, Jungers P: Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 34:193-199, 2006
55. Sinha MK, Collazo-Clavell ML, Rule A, Milliner DS, Nelson W, Sarr MG, Kumar R, Lieske JC: Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Kidney Int* 72:100-107, 2007
56. Calle EE, Kaaks R: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4:579-591, 2004
57. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS: The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev* 33:547-594, 2012
58. Lamas O, Marti A, Martinez JA: Obesity and immunocompetence. *Eur J Clin Nutr* 56 Suppl 3:S42-S45, 2002
59. Lim C, Savan R: The role of the IL-22/IL-22R1 axis in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 25:257-271, 2014
60. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M: Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140:883-899, 2010

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* 49:581-591, 2007
62. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, Block G, Kopple JD: Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 83:202-210, 2006
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* 14:2366-2372, 2003
64. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM: The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 165:55-61, 2005
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* 139:1435-1438, 1989
66. Escalante A, Haas RW, del R, I: Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 165:1624-1629, 2005
67. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, Wu DY: Reverse epidemiology: a spurious hypothesis or a hardcore reality? *Blood Purif* 23:57-63, 2005
68. Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP, Feroze U, Sim JJ, Murali SB, Luna A, Gomez M, Luna C, Bross R, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K: Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2258-2268, 2010
69. Dekker FW, de MR, van Dijk PC, Zoccali C, Jager KJ: Survival analysis: time- dependent effects and time-varying risk factors. *Kidney Int* 74:994-997, 2008
70. Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, Vonesh EF, Collins AJ: Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 64:1838-1844, 2003
71. Lee PS, Sampath K, Karumanchi SA, Tamez H, Bhan I, Isakova T, Gutierrez OM, Wolf M, Chang Y, Stossel TP, Thadhani R: Plasma gelsolin and circulating actin correlate with hemodialysis mortality. *J Am Soc Nephrol* 20:1140-1148, 2009
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* 38:789-795, 2001
73. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Zhang Z, Hoff C, Holmes C, Axelsson J, Arvidsson S, Schalling M, Barany P, Lindholm B, Nordfors L: Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 65:274-281, 2004
74. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppel SW: Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 277:E971-E975, 1999
75. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD: The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 356:930-933, 2000
76. Jandacek RJ, Anderson N, Liu M, Zheng S, Yang Q, Tso P: Effects of yo-yo diet, caloric restriction, and olestra on tissue distribution of hexachlorobenzene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288:G292-G299, 2005
77. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Guichan C, Hou S, Cooper R: Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 17:1453-1459, 2006
78. Postorino M, Mancini E, D'Arrigo G, Marino C, Vilasi A, Tripepi G, Gallus S, Lugo A, Santoro A, Zoccali C: Body mass index trend in haemodialysis patients: the shift of nutritional disorders in two Italian regions. *Nephrol Dial Transplant* 2016
79. 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. 2009. World Health Organization. Ref Type: Online Source

80. O'Donoghue DJ, Stevens PE: A decade after the KDOQI CKD/guidelines: a perspective from the United Kingdom. *Am J Kidney Dis* 60:740-742, 2012
81. Bolignano D, Zoccali C: Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 28 Suppl 4:iv82-iv98, 2013
82. Chang Y, Ryu S, Choi Y, Zhang Y, Cho J, Kwon MJ, Hyun YY, Lee KB, Kim H, Jung HS, Yun KE, Ahn J, Rampal S, Zhao D, Suh BS, Chung EC, Shin H, Pastor-Barriuso R, Guallar E: Metabolically Healthy Obesity and Development of Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 164:305-312, 2016
83. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak- Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ: Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:145-154, 2013
84. Mallamaci F, Ruggenenti P, Perna A, Leonardis D, Tripepi R, Tripepi G, Remuzzi G, Zoccali C: ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 22:1122-1128, 2011
85. Friedman AN, Wolfe B: Is Bariatric Surgery an Effective Treatment for Type II Diabetic Kidney Disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 11:528-535, 2016
86. Chang AR, Chen Y, Still C, Wood GC, Kirchner HL, Lewis M, Kramer H, Hartle JE, Carey D, Appel LJ, Grams ME: Bariatric surgery is associated with improvement in kidney outcomes. *Kidney Int* 90:164-171, 2016
87. Jamal MH, Corcelles R, Daigle CR, Rogula T, Kroh M, Schauer PR, Brethauer SA: Safety and effectiveness of bariatric surgery in dialysis patients and kidney transplantation candidates. *Surg Obes Relat Dis* 11:419-423, 2015
88. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Ahmadi E, Streja E, Rhee CM, Gillen DL, De NL, Minutolo R, Ricardo AC, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K: Association of Body Mass Index with Clinical Outcomes in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* 6:37-49, 2015