

# La obesidad en la edad pediátrica y su relación con enfermedad renal crónica

Jessie Nallely Zurita-Cruz,<sup>a</sup> Miguel Ángel Villasis-Keever<sup>b</sup>

## Obesity in children and its relationship with chronic kidney disease

In the last decades, obesity and chronic kidney disease (CKD) have increased worldwide, in parallel. This article focuses on the current issues of obesity on renal damage, with special emphasis on what happens at pediatric ages.

While obesity has been linked closely with type 2 diabetes mellitus and hypertension, reduced insulin sensitivity is a direct mechanism for renal damage. The pathophysiologic mechanisms on renal damage include glomerular hyperfiltration and hypertrophy, hypercellularity and broadening of the mesangial regions, while the lack of sensitivity to insulin increases the effects of angiotensin II, exacerbates proteinuria and induces the production of inflammatory cytokines.

Many epidemiological studies have documented the relationship of increased BMI with the development of ERC, but most of these studies have been conducted in adults. In children, the information is scarce, but is consistent with findings in adults. In contrast, there are studies which show that interventions aimed to improve weight loss and limit renal damage and proteinuria is reduced, the blood pressure and glomerular filtration rate.

All the above make us think on the need to improve efforts to reduce the prevalence of obesity from the early stages of life, which could reduce the number of patients with CKD in the future.

### Keywords Palabras clave

|                              |                             |
|------------------------------|-----------------------------|
| Obesity                      | Obesidad                    |
| Renal insufficiency, chronic | Insuficiencia renal crónica |
| Adolescent health            | Salud del adolescente       |
| Pediatrics                   | Pediatría                   |

A nivel mundial, en las últimas décadas ha sido reportado un aumento significativo en la prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) en fase terminal, de manera paralela al creciente incremento en la frecuencia de sobrepeso y obesidad en la población. Desde hace tiempo, se conoce claramente que la obesidad, junto con el resto de los componentes del síndrome metabólico, contribuye directamente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares; sin embargo, su relación con la ERC es un tema que ha cobrado interés más recientemente. El aumento del sobrepeso u obesidad en niños y adolescentes es una situación que en la actualidad representa un problema de Salud Pública, por las implicaciones que tendrán a mediano y largo plazo relacionadas con las consecuencias, como la diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial.<sup>1</sup> En este artículo se presenta una revisión sobre la relación que tienen los problemas de la obesidad con el desarrollo de ERC, desde la perspectiva básica, epidemiológica y clínica, poniendo especial atención en lo que ocurre en edades pediátricas.

## La enfermedad renal en Pediatría y su relación con la obesidad

Similar a la obesidad, la prevalencia de ERC ha ido en aumento tanto en adultos como en niños y adolescentes. Las principales causas de ERC en la población pediátrica en orden de frecuencia son: glomerulopatías (incluyendo glomerulonefritis primarias y glomerulosclerosis), nefropatía por reflujo y uropatía obstructiva, nefropatía hereditaria (como cistinosis, enfermedad de Alport, oxalosis y nefronoptosis), displasia e hipoplasia renal, vascular (incluyendo síndrome hemolítico-urémico), entre otras.<sup>2</sup>

La evaluación y tratamiento de los pacientes con ERC requiere del conocimiento sobre la etiología, comorbilidades, severidad de la enfermedad, complicaciones de la misma, riesgos de la pérdida progresiva de la función renal y la presencia de enfermedad cardiovascular. En cualquiera de las etapas, el tratamiento está encaminado a limitar, tanto la pérdida de la función renal como las complicaciones; en estas

<sup>a</sup>Servicio de Escolares y Adolescentes

<sup>b</sup>Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Miguel Ángel Villasis-Keever

Teléfono: 5627 6900, extensión 22501

Correo electrónico: miguel.villasis@imss.gob.mx

Recibido: 29/04/2015

Aceptado: 26/01/2016

En las últimas décadas, la obesidad y la enfermedad renal crónica (ERC) se han incrementado a nivel mundial de manera paralela. En este artículo se abordan los aspectos actuales de la obesidad sobre el daño renal, con especial énfasis en lo que ocurre en edades pediátricas.

Si bien la obesidad se ha relacionado de forma estrecha con la diabetes mellitus tipo 2 y con la hipertensión arterial sistémica, la reducción de la sensibilidad de insulina es un mecanismo directo para el daño renal. Los mecanismos fisiopatogénicos de la obesidad sobre el daño renal incluyen hiperfiltración e hipertrofia glomerular, hiper celularidad y ensanchamiento de las regiones mesangiales, mientras que la falta de sensibilidad a la insulina aumenta los efectos de angiotensina II, agrava la proteinuria e induce la producción de cito-

cinas inflamatorias.

Múltiples estudios epidemiológicos documentan la relación del incremento del índice de masa corporal con el desarrollo de ERC; sin embargo, la mayoría son de población adulta. En niños, la información es limitada pero congruente con los hallazgos en adultos. En contraste, existen estudios donde se observa que las intervenciones enfocadas a la disminución de peso mejoran y limitan el daño renal, ya que se reducen la proteinuria, las cifras de presión arterial y la tasa de filtración glomerular.

Todo lo anterior hace reflexionar sobre la necesidad de mejorar los esfuerzos para disminuir la prevalencia de la obesidad desde etapas tempranas de la vida, lo cual llevará a que en el futuro existan menor número de pacientes con ERC.

## Resumen

últimas se incluye la hipertensión, anemia, acidosis o falla para crecer. Como parte de estas actividades también es importante la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, ya que en niños y adultos con ERC representa la principal causa de mortalidad. Un ejemplo es el estudio en pacientes pediátricos que murieron con ERC en terapia de reemplazo en Europa, durante el periodo de 1987 y 1990, se observó que en el 51 % de los pacientes dializados y en el 37 % de los trasplantados renales, la causa de su defunción fue por enfermedad cardiovascular.<sup>3</sup>

Diferentes investigaciones a nivel poblacional han puesto de manifiesto que la obesidad incrementa el riesgo de ERC y que esta última también constituye un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos cardiovasculares; sin embargo, la mayor parte de estos estudios han sido realizados en población adulta. En niños y adolescentes la información es controversial pero, en general, los hallazgos confirman que la obesidad en la etapa pediátrica también puede favorecer el desarrollo de problemas renales, los cuales incluso pueden aparecer antes de la hipertensión o diabetes. A largo plazo, el impacto que tiene la obesidad en cuanto a la ERC y los trastornos cardiovasculares en la edad adulta, en muchos casos tiene su origen en la infancia.<sup>4,5</sup>

## La obesidad como factor de riesgo para la ERC

La información sobre la relación de la obesidad como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ERC es diversa, donde puede determinarse que el daño renal puede ocurrir de manera directa o indirecta. De esta forma, la ERC se ha relacionado estrechamente con las consecuencias de la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o hipertensión arterial sistémica (HAS); mientras que por otro lado

diferentes hallazgos hacen inferir que la ERC puede ser solamente secundaria al sobrepeso u obesidad, lo cual se ha asociado a reducción de la sensibilidad de insulina (SI), lo cual se ha considerado como un mecanismo suficiente para el daño renal.<sup>6</sup>

El estudio Framingham inició en 1971 e incluyó a 5124 sujetos, los cuales fueron examinados aproximadamente cada 4 años; para el 2008 demostró que los pacientes con obesidad asociada a HAS, dislipidemia y diabetes mellitus tenían mayor riesgo (OR 1.68, IC 95 %: 1.10-2.57) de desarrollar ERC estadio 3, en comparación de la población que no tenía estos factores de riesgo.<sup>7</sup> En otro estudio, Gelber *et al.*<sup>8</sup> informaron una asociación directamente proporcional entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de ERC estadio 3 en 11 104 sujetos después de 14 años de seguimiento; los autores observaron que con un IMC > 26.6 Kg/m<sup>2</sup> hay un aumento del 26 % en la probabilidad de desarrollar ERC (OR 1.26; *p* = 0.007). Al igual que este estudio, otros autores han publicado hallazgos similares, donde se ha observado una relación clara entre el IMC con el aumento en el riesgo del daño renal, por esta razón y con el fin de sintetizar la información disponible hasta ese momento, Wang *et al.*, en el 2008, realizaron una revisión sistemática de 25 estudios de cohorte, 19 de casos y controles y 3 transversales, llevando a cabo un metaanálisis donde confirmaron dicha asociación, pero también determinaron que existe mayor riesgo de ERC entre mayor sea el grado de sobrepeso u obesidad; así, al comparar a adultos con peso normal con quienes tenían un IMC ≥ 25 Kg/m<sup>2</sup> pero < 30 Kg/m<sup>2</sup>, el riesgo de ERC fue de RR 1.40 (IC 95 %: 1.30-1.50), pero se incrementó con IMC ≥ 30 Kg/m<sup>2</sup> (RR 1.83, IC 95 %: 1.57-2.13).<sup>9</sup>

Es conveniente mencionar que además del IMC, el índice cintura-cadera (ICC) ha sido analizado como factor de riesgo para ERC, el cual pareciera un marcador más temprano de daño renal. Elsayed *et al.* después de estudiar a 21 258 hombres y mujeres con

valores normales de creatinina sérica durante alrededor de 9 años, encontraron que un incremento en una desviación estándar del ICC predijo un aumento de 22 % del riesgo de ERC, lo cual no fue observado con el IMC.<sup>10</sup> Esta misma observación se observó en un estudio similar, en el cual se demostró que a mayor ICC se incrementó la proteinuria, lo cual incluso ocurrió en individuos con  $\text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$ .<sup>11</sup>

En pacientes con obesidad se ha determinado que existe hipertrofia glomerular, lo cual probablemente sea por un estado de hiperfiltración que se presenta de forma crónica, que aumenta cuando la obesidad se acompaña de otras comorbilidades. En un estudio japonés realizado en 2001 con 41 sujetos con obesidad, se encontró en biopsias renales que todos presentaban hipertrofia glomerular, la cual era más frecuente en sujetos con hipercolesterolemia e HAS. En el seguimiento a 12 meses, solamente en el grupo de obesidad asociado con HAS hubo pacientes que evolucionaron a falla renal.<sup>12</sup>

Originalmente la presencia de microalbuminuria se ha considerado más que un marcador de nefropatía diabética temprana, como un predictor a largo plazo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en sujetos adultos, considerando que la pérdida de albúmina a nivel glomerular es un reflejo de daño vascular general y una condición preclínica de aterosclerosis, así como un signo de disfunción endotelial;<sup>13</sup> en adolescentes obesos con microalbuminuria se considera que también puede utilizarse como una condición predictora. Burgert *et al.*<sup>14</sup> al estudiar a 277 adolescentes obesos ( $\text{IMC} > \text{percentila } 97$ ), prediabéticos y con adecuada función tiroidea, identificaron la presencia de microalbuminuria en el 10.1 %; mientras que Verhulst *et al.* en 94 pacientes obesos observaron que la microalbuminuria estaba presente en el 4.6 %, la cual tuvo una correlación negativa los niveles de insulina, glucosa y péptido C ( $r = -0.30$ ,  $r = -0.23$ ,  $r = -0.23$ , respectivamente) que fue estadísticamente significativa.<sup>15</sup> Ambas estudios apoyan que la hipótesis que la obesidad condiciona daño temprano a nivel renal.

Como se comentó, específicamente en niños la evidencia disponible sobre la obesidad como factor de riesgo para ERC es menor que en adultos; estos estudios no solo provienen de población con problemas de sobrepeso u obesidad, sino que incluye poblaciones con diferentes grados de daño renal. En uno de esos estudios se siguieron 3 607 niños con ERC en etapa terminal por siete años, y se determinó que el riesgo de muerte tuvo una correlación positiva con el IMC, de tal forma que un  $\text{IMC} > 1 \text{ DE}$  se asoció con aumento del 6 % en la mortalidad ( $\text{RR} = 1.06$ ,  $\text{IC } 95 \%: 0.95-1.18$ ), cuando fue  $> 2 \text{ DE}$  el riesgo se incrementó en 26 % ( $\text{RR} = 1.26$ ,  $\text{IC } 95 \%: 1.01-1.57$ ) y a 3 DE el riesgo fue de 67 % ( $\text{RR} = 1.67$ ,  $\text{IC } 95 \%: 1.14-2.45$ ).<sup>16</sup>

Por su parte, Filler *et al.* en el 2005 analizaron la experiencia de 17 años con 6154 pacientes pediátricos atendidos en un centro de nefrología en Canadá, y observaron que hubo un incremento de la incidencia de pacientes con ERC con obesidad. En el periodo 1984-1992 la mediana de la puntuación Z del IMC (z-IMC) pasó de 0.20 a 0.32 para el periodo 1993-2002 ( $p = 0.001$ ).<sup>17</sup>

En el caso del estudio de Hanevold *et al.*, realizado en Estados Unidos de Norteamérica con 6658 niños, se reporta que en comparación con los pacientes sin obesidad, los pacientes con obesidad y ERC eran significativamente de menor edad y habían estado durante mayor tiempo en diálisis. Además, en los pacientes con edades entre 6 a 12 años y que fueron sometidos a trasplante renal, quienes tenían obesidad tuvieron más riesgo de morir, tanto en los receptores de injerto de donante vivo ( $\text{RR} = 3.65$ ,  $\text{IC } 95 \%: 1.46-9.11$ ), como en los receptores de injerto cadavérico ( $\text{RR} = 2.94$ ,  $\text{IC } 95 \%: 1.53-5.63$ ).<sup>18</sup> Además de la mortalidad, en pacientes pediátricos con trasplante renal parece que la obesidad puede condicionar mayor probabilidad de rechazo del injerto. En un estudio publicado en el 2002, al dividir 76 pacientes pediátricos de acuerdo con la presencia de obesidad ( $\text{IMC} \geq \text{de la percentila } 95$ ), se determinó que la tasa de filtración glomerular (TFG) fue significativamente menor un año después del trasplante en quienes tenían obesidad desde el momento del trasplante ( $46.1 \pm 15.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ), en comparación que quienes desarrollaron obesidad posterior al trasplante ( $57.7 \pm 24.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) o con aquellos que no tuvieron obesidad durante el periodo de vigilancia ( $60.4 \pm 21.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ).<sup>19</sup> Recientemente Kelishadi *et al.*, estudiaron a 113 adolescentes obesos y compararon algunos marcadores de función renal entre los sujetos con síndrome metabólico y sin él, identificando menor TFG en los pacientes con síndrome metabólico ( $105 \pm 20.1 \text{ mL/min/1.73m}^2$  frente a  $127 \pm 24.9 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ,  $p = 0.0001$ ) y mayor concentración sérica de cistatina-C ( $0.87 \pm 0.14 \text{ mg/L}$  frente a  $0.81 \pm 0.1 \text{ mg/L}$ ,  $p = 0.01$ ) y creatinina ( $0.89 \pm 0.1 \text{ mg/dl}$  frente a  $0.78 \pm 0.1 \text{ mg/dl}$ ,  $p = 0.001$ ); la relación microalbuminuria/creatinina no tuvo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.<sup>20</sup>

Por otro lado, de manera interesante, aun cuando se sabe que la obesidad produce a nivel renal hiperfiltración glomerular, albuminuria o proteinuria y glomerulomegalia, desde hace algunos años se ha reconocido un trastorno renal directamente ocasionado por la obesidad, el cual se ha denominado como glomerulopatía relacionada con obesidad, que fue descrita por primera vez en 1974 y se ha definido como una condición que tiene los siguientes elementos: individuos con  $\text{IM} > 28 \text{ Kg/m}^2$ , proteinuria de  $\geq 0.4 \text{ g/24 h}$ , pero sin llegar a rangos nefróticos, glomerulomegalia (volumen glomerular

$> 3.27 \times 106$ ), con o sin glomerulosclerosis focal y segmentaria.<sup>21</sup> En la literatura, esta condición se reporta cada vez más frecuentemente.<sup>5</sup>

Además de lo ya descrito, es importante mencionar que la obesidad igualmente se ha relacionado con un efecto negativo sobre la función renal en pacientes con alguna condición renal previa, como el síndrome nefrótico, esclerosis glomerular focal y segmentaria, o con nefrectomía unilateral; condiciones que son frecuentes encontrarlas en pacientes pediátricos. Asimismo, como efecto indirecto en los pacientes con HAS y diabetes mellitus, el sobrepeso u obesidad condiciona mayor riesgo de microalbuminuria; mientras que del mismo modo en la glomerulonefritis por IgA, el mayor IMC se ha relacionado con su progresión, tanto en pacientes adultos como en niños.<sup>22,23</sup>

### Fisiopatología del daño renal por la obesidad

Se han descrito diversos cambios fisiopatológicos a nivel glomerular que ocurren en la obesidad, tanto en humanos como en modelos animales.<sup>24,25</sup> Estos cambios incluyen hipertrofia glomerular, hiper celularidad leve, y ensanchamiento variable de las regiones mesangiales, lo cual es un importante mecanismo patogénico para la presencia de esclerosis glomerular focal y segmentaria. La hiperperusión e hiperfiltración glomerular es debida a la mala adaptación resultado de la vasodilatación de la arteriola aferente. La hiperinsulemia sérica es un reflejo de la reducción a la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, incluyendo tejido renal, siendo este el pivote de la fisiopatología del daño. La insulina a nivel del túbulo renal en condiciones normales tiene un efecto antidiurético, incrementando la reabsorción de sodio, sin afectar la TGF, el flujo plasmático renal, la carga filtrada de glucosa y los niveles plasmáticos de aldosterona. En estudios experimentales, se ha observado que la insulina parece que aumenta ligeramente el filtrado glomerular, posiblemente debido a un efecto vasodilatador directo.<sup>26</sup> Más recientemente se ha demostrado una relación entre TFG y una sensibilidad reducida a la insulina; en pacientes muy obesos la alta TGF puede ser el resultado de un aumento en la diferencia de presión transcápilar. La hiperinsulinemia también parece estar relacionada con un aumento directo y selectivo en la tasa de excreción de albúmina urinaria en los pacientes con DM2. Asimismo, la insulina interfiere con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, incrementando su actividad, independientemente de la concentración de sodio y el volumen.<sup>27</sup> Por otro lado, la insulina también aumenta los efectos de la angiotensina II sobre las células mesangiales, lo que contribuye a la hipertensión, aumento de la presión intraglomerular,

empeoramiento la proteinuria, e induciendo producción de citocinas inflamatorias intrarrenales y factores de crecimiento, así como la apoptosis.<sup>28</sup> Asimismo, se ha determinado que la insulina *per se* puede promover la proliferación de células mesangiales y la producción extracelular de proteínas de la matriz, alterando el intersticio y la membrana basal de colágenos por las células mesangiales. También estimula la expresión de otros factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-Beta 1), que están implicados en numerosos procesos mitogénicos y fibróticos de la nefropatía diabética,<sup>29</sup> así como al aumento la actividad del factor de crecimiento de tejido conectivo, que tiene acciones profibrogenética sobre las células tubulares renales y fibroblastos intersticiales.<sup>30</sup>

Por otro lado, el tejido adiposo visceral como fuente conocida de citocinas proinflamatorias, incluyendo componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-Alpha), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 (MCP-1), leptina y resistina, están implicados en la reducción de la sensibilidad a la insulina, y en la fisiopatología renal, ya que contribuyen al aumento mesangial del glomérulo, remodelación de los podocitos, pérdida de la integridad del diafragma del poro y al engrosamiento de la membrana basal.<sup>31</sup>

Específicamente a nivel renal, la IL-6 promueve la expresión de proteínas de adhesión y genera estrés oxidativo en las células epiteliales, mesangiales y endoteliales,<sup>32</sup> mientras que la PCR estimula la producción de endotelina 1 e IL-6 de las células endoteliales, así como la liberación de MCP-1 que facilita la migración leucocitaria y la apoptosis de las células endoteliales, secundario a inhibición de la producción de óxido nítrico que induce daño glomerular.<sup>33,34</sup> La MCP-1 fue medida en sujetos varones adultos obesos y no obesos, en donde los obesos presentaron niveles más altos y se correlacionó positivamente con los niveles de cistatina-C, lo que podría sugerir daño renal inicial.<sup>35</sup> Mientras que la leptina causa incremento en la liberación de renina,<sup>36</sup> estimulación de la proliferación celular y producción del colágeno tipo IV en las células endoteliales del glomérulo, promoviendo la fibrosis renal.<sup>37</sup>

El grado de sensibilidad a la insulina se asocia estrechamente con marcadores de estrés oxidativo e inversamente con los niveles de sustancias antioxidantes,<sup>38</sup> en la que contribuye a la progresión del daño renal. El aumento de marcadores de estrés oxidativo se han reportado tanto en pacientes con nefropatía diabética temprana como en pacientes con estadio ERC estadios 3 y 4.<sup>39</sup>

Por último, el tejido adiposo visceral genera altas concentraciones circulantes de ácidos grasos libres, lo que aunado a la disminución de adiponectina, resistencia a la leptina, secreción de citocinas y acumulación de macrófagos, provoca una reducción en el consumo mitocondrial de estos ácidos grasos, promoviendo su acumulación.<sup>40</sup> Existe evidencia que los lípidos pueden causar daño mesangial, condicionando progresión del daño renal. La proteinuria que se observa por el daño túbulo-intersticial y glomerular es resultado de la lipotoxicidad por los ácidos grasos libres.<sup>41</sup>

### Medidas para evitar daño renal por el sobrepeso/obesidad

Las medidas preventivas y terapéuticas para mejorar la condición nutricia en los pacientes pediátricos con obesidad se deben de aplicar para evitar el inicio o la progresión del daño renal, tal y como se ha descrito a partir de la revisión sistemática elaborada por la Colaboración Cochrane, donde se seleccionaron 64 ensayos controlados aleatorios (5230 participantes) para el tratamiento de la obesidad en niños (media de edad: 18 años); donde se determina la utilidad de la combinación del cambio en el estilo de vida (es decir, dieta, actividad física, y/o terapia del comportamiento) con el tratamiento farmacológico (metformina, orlistat o sibutramina) con o sin el apoyo de miembros de la familia, por un mínimo de seis meses.<sup>42</sup> Sin embargo, se recomienda que el tratamiento inicial (y durante aproximadamente seis meses) de la obesidad sea a partir del cambios en el estilo de vida y únicamente agregar el tratamiento farmacológico en casos de fracaso a un programa formal de modificación de estilo de vida intensivo, o cuando las comorbilidades graves persistan a pesar del cambio del vida, particularmente en los niños con antecedentes familiares de DM2 o enfermedad cardiovascular prematura.<sup>43</sup> La cirugía bariátrica solamente se sugiere para los adolescentes con Tanner 4 y 5 e IMC > 50 kg/m<sup>2</sup>, o bien, con IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> en pacientes con comorbilidades graves, considerando que la combinación del estilo de vida y la terapia farmacológica han fracasado.<sup>44</sup> Se ha observado que este tipo de pacientes con disminución del IMC posterior al procedimiento quirúrgico, presentan reducción de la albuminuria e incremento de la filtración glomerular y del flujo plasmático renal, independientemente de la presión arterial sistémica.<sup>45</sup>

Sobre los efectos que pueden tener las intervenciones para disminuir o limitar el daño renal se han hecho diversos estudios, los cuales han sido concentrados en dos revisiones sistemáticas publicadas recientemente. En una de ellas, se evaluaron los beneficios de 13 intervenciones dirigidas para disminuir el peso en

pacientes con ERC sin diálisis pero con hiperfiltración glomerular. En el metaanálisis de cinco estudios sobre el efecto la dieta, el ejercicio, con o sin fármacos, durante un periodo de aproximadamente siete meses, se determinó que además de la reducción significativa del IMC (diferencia de promedios ponderada [DMP] -3.67 kg/m<sup>2</sup>; IC 95 %: -6.56 a -0.78), hubo disminución estadísticamente significativa en la proteinuria (DMP -1.31 g/24 h; IC 95 %: -2.11 a -0.51) y de la presión arterial sistólica (PAS) (DMP -8.98 mmHg; IC 95 %: -14.23 a -3.74), pero sin observar mayor disminución en la TFG (DMP -4.25; IC 95 %: -3.33 a +11.81). Esta misma tendencia en los resultados se obtuvieron para el IMC, PAS y albuminuria en los pacientes con IMC > 40 Kg/m<sup>2</sup> con hiperfiltración glomerular (TFG > 125 mL/min) pero que fueron sometidos a cirugía bariátrica; sin embargo, fue muy clara la reducción en la TFG (DMP -25.56 ml/min; IC 95 %: -36.23 a -14.89).<sup>46</sup>

En la más reciente revisión sistemática y metaanálisis se incluyeron los mismos estudios descritos en el párrafo previo, pero se agregaron otros dos. Los autores, en general, obtuvieron resultados similares pero agregan que cada kilogramo de pérdida de peso está asociado con disminución de 110 mg (IC 95 %: 60-160 mg,  $p < 0.001$ ) de proteinuria y de 1.1 mg (IC 95 %: 0.5-2.4 mg,  $p = 0.011$ ) de microalbuminuria, siendo en ambos casos en una reducción de alrededor del 4 %. Además se menciona que estos resultados son independientes del uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, señalando que con las intervenciones bariátricas también mejora la depuración de creatinina.<sup>47</sup>

### Conclusiones

En las últimas décadas se ha sido reconocido el daño renal que provoca la obesidad, de manera independiente a la presencia de DM2 o de hipertensión arterial, lo cual se ha asociado con un incremento en la incidencia de pacientes con ERC, lo cual ha sido paralelo al aumento de la obesidad. Este daño renal tiene diferentes mecanismos fisiopatogénicos, pero el principal parece estar relacionado con la disminución en la sensibilidad a la insulina. El aumento de prevalencia del sobrepeso y obesidad tanto en niños como en adolescentes hace reflexionar sobre la necesidad de incrementar los esfuerzos para mejorar las condiciones de nutrición desde etapas tempranas de la vida, lo cual tiene el potencial de prevenir el desarrollo de trastornos renales o limitar el daño ya existente. En este contexto, también debiera considerarse el escrutinio de la función renal dentro del manejo integral de los pacientes con obesidad.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del

Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

1. Alicic R, Patakoti R, Tuttle K. Direct and indirect effects of obesity on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013; 20: 121-7.
2. Luque de Pablos A, Morales M, Izquierdo E, Aparicio C, Fernández Escribano A. Insuficiencia renal crónica en niños. *Pediatr Integral*. 2000; 5: 929-44.
3. Hogg R, Furth S, Lemley K, Portman R, Schwartz G, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003; 111: 1416-21.
4. Savino A, Pellicia P, Chiarelli F, Mohn A. Obesity-related renal injury in childhood. *Horm Res Pediatr*. 2010; 303-11.
5. Ritz E. Obesity and CKD: How to assess the risk? *Am J Kidney Dis*. 2008; 52:1-6.
6. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 463-70.
7. Foster M, Hwang S, Larson M, Lichtman J, Parikh N, Vasan R, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 39-48.
8. Gelber R, Kurth T, Kausz A, Manson J, Buring J, Levey A, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46: 871-80.
9. Wang Y, Chen X, Klag M, Caballero B. Epidemic of childhood obesity: implications for kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006; 13: 336-51.
10. Elsayed E, Sarnak M, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Salem D, et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 29-38.
11. Pinto-Sietsma S, Navis G, Janssen W, de Zeeuw D, Gans R, de Jong P. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 733-41.
12. Sasatomi Y, Tada M, Uesugi N, Hisano S, Takebayashi S. Obesity associated with hypertension or hyperlipidemia accelerates renal damage. *Pathobiology*. 2001; 69: 113-8.
13. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, Mariani M. Nondiabetic microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Vasc Med* 2001; 6: 257-64.
14. Burgert T, Dziura J, Yeckel C, Taksali S, Weiss R, Tamborlane W, et al. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *Int J Obes* 2006; 30: 273-80.
15. Verhulst S, Van Hoeck K, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman R, Van Gaal L, et al. Sleep-disordered breathing and proteinuria in overweight and obese children and adolescents. *Horm Res*. 2008; 70: 224-9.
16. Wong C, Gipson D, Gillen D, Emerson S, Koepsell T, Sherrard D, et al. Anthropometric measures and risk of death in children with endstage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 811-9.
17. Filler G, Payne R, Orrbine E, Clifford T, Drukker A, McLaine P. Changing trends in the referral patterns of pediatric nephrology patients. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 603-8.
18. Hanevold C, Ho P, Talley L, Mitsnefes M. Obesity and renal transplant outcome: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics*. 2005; 115: 352-6.
19. Mitsnefes M, Khoury P, McEnery P. Body mass index and allograft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 7: 535-9.
20. Kelishadi R, Gheissari A, Bazookar N, Esmaeil M, Taslimi M, et al. Kidney function in obese adolescents with or without metabolic syndrome in a nationally-representative sample of pediatric population: First report from the Middle East and North Africa: The CASPIAN-III Study: A Case-Control Study. *J Res Med Sci*. 2013;18: 178-83.
21. Chen H, Li S, Chen H, Wang Q, Li L, Liu Z. Obesity-related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 58-65.
22. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 720-7.
23. Kataoka H, Ohara M, Shibui K, Sato M, Suzuki T, Amemiya N, et al. Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. *Clin Exp Nephrol*. 2012; 16: 706 – 12.
24. Shimamura t. Focal glomerulosclerosis in obese Zucker rats and prevention of its development. *Kidney Int* .1983; 24: 5259-62.
25. Yoshikawa Y, Yamasaki K. Renal lesions of hyperlipidemic Imai rats: A spontaneous animal model of focal glomerulosclerosis. *Nephron* 1991; 59: 471 – 6.
26. Sartori C, Scherrer U. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation. *J Hypertens* 1999; 17: 1517-25.
27. El-Atat F, Stas S, McFarlane S, Sowers J. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2816-27.
28. Rusten C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2985-91.
29. Morrissey K, Evans R, Wakefield L, Phillips A. Translational regulation of renal proximal tubular epithelial cell transforming growth factor-beta1 generation by insulin. *Am J Pathol*. 2001; 159: 1905-15.
30. Wang S, Denichilo M, Brubaker C, Hirschberg R. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2001; 60: 96-105.

31. Schelling J, Sedor J. The metabolic syndrome as a risk factor for chronic kidney disease: more than a fat chance? *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2773-4.
32. Spoto B, Zoccali C. Spleen IL-10, a key player in obesity-driven renal risk. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1061-4.
33. Pasceri V, Willerson J, Yeh E. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
34. Pasceri V, Chang JS, Willerson J, Yeh E. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534.
35. Fu C, Lee I, Sheu W, Lee W, Liang K, et al. The levels of circulating and urinary monocyte chemoattractant protein-1 are associated with chronic renal injury in obese men. *Clin Chim Acta.* 2012;413:1647-51.
36. Berlin de Chantemele E, Mintz J, Rainey W, Stepp D. Impact of leptin-mediated sumpatho-activation on cardiovascular function in obese mice. *Hypertension.* 2011; 58:271-9.
37. Gunta S, Mak R. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:1949-56.
38. Facchini F, Humphreys M, DoNascimento C, Abbasi F, Reaven G. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 776-9.
39. Oberg B, McMenamin E, Lucas F, Mc-Monagle E, Morrow J, Ikizler T, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004; 65: 1009-16.
40. Bagby S. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: A recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2775-91.
41. Thomas M, Harris K, Walls J, Furness P, Brunskill N. Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in proteinoverload proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol;* 2002;283:F640-7.
42. Luttikhuis O, Baur L, Jansen H, Shrewsbury V, O'Malley C, Stolk R, et al. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD001872.
43. Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence-based, conceptual approach. *Diabetes Care* 2007; 30: 395-402.
44. Mechanick J, Kushner R, Sugerman H, Gonzalez-Campoy M, Collazo-Clavell M, Guven S, et al American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocr Pract.* 2008; 14: 1-83.
45. Amann K, Benz K. Structural renal changes in obesity and diabetes. *Semin Nephrol.* 2013; 33: 23-33.
46. Navaneethan S, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber M, Schauer P, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1565-74.
47. Afshinnia F, Wilt T, Duval S, Esmaeili A, Ibrahim H. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 1173-83.